

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JEAN MONTEIRO DE ARAÚJO

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA EPILEPSIA EM GESTANTES E EM
OUTRAS COMORBIDADES: CONTRIBUIÇÃO PARA O USO RACIONAL DE
MEDICAMENTOS**

JOÃO PESSOA-PB

2017

JEAN MONTEIRO DE ARAÚJO

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA EPILEPSIA EM GESTANTES E EM
OUTRAS COMORBIDADES: CONTRIBUIÇÃO PARA O USO RACIONAL DE
MEDICAMENTOS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Federal da
Paraíba como exigência para obtenção do
título de graduação em Farmácia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rossana Maria
Souto Maior Serrano

JOÃO PESSOA-PB

Maio de 2017

A658t Araújo, Jean Monteiro.

Tratamento medicamentoso da epilepsia em gestantes e em outras comorbidades: contribuição para o uso racional de medicamentos / Jean Monteiro de Araújo. - - João Pessoa: [s.n.], 2017
68f.il

Orientadora: Rossana Maria Souto Maior Serrano.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Epilepsia. 2. Gravidez. 3. Comorbidade

BS/CCS/UFPB

CDU: 615.213 (043.2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



JEAN MONTEIRO DE ARAÚJO

**"TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA EPILEPSIA EM GESTANTES E EM
OUTRAS COMORBIDADES: CONTRIBUIÇÃO PARA O USO RACIONAL DE
MEDICAMENTOS"**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção de título de
Farmacêutico

Aprovado em 31 de maio de 2017

Banca examinadora

Prof.^a Dr.^a Rossana Maria Souto Maior Serrano-ORIENTADORA

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Prof.^a Dr.^a Islânia Giselia Albuquerque Gonçalves-EXAMINADORA

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Prof.^a Dr.^a Katy Lisias Gondim Dias de Albuquerque- EXAMINADORA

Universidade Federal da Paraíba- UFPB

João Pessoa-PB

Maio de 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente por ser base de toda a minha força na busca dos meus objetivos de vida.

Agradeço a toda a minha família, em especial a minha mãe Edneide Monteiro de Lima meu pai Ernando Constantino de Araújo e ao meu irmão Ernando Constantino de Araújo Júnior que sempre se sacrificam para que eu tenha uma vida digna e para que eu seja um bom ser humano e um bom profissional.

Agradeço a minha noiva Dariane Fontes da Silva que com todo carinho, paciência, amor percorreu essa caminhada junto comigo. Agradeço por ser meu suporte nos momentos mais difíceis e por acreditar neste sonho.

Agradeço a todos os professores do curso de farmácia e os componentes da banca avaliadora, em especial a minha orientadora Prof.^a Dr^a. Rossana Maria Souto Maior Serrano pelos ensinamentos e todo carinho demonstrado, agradeço também por toda a sua dedicação a profissão e a sua vocação a quem faz com maestria e com prazer, obrigado por ter sido um dos muitos bons exemplos que levarei para minha vida pessoal e profissional e por toda sua contribuição ao curso de farmácia e a Universidade.

Agradeço a todos os meus amigos do curso de farmácia da UFCG onde iniciei essa caminhada e aos meus amigos de farmácia da UFPB que me receberam e me acolheram com todo carinho. Obrigado por terem esta caminhada mais divertida e mais inesquecível.

Agradeço também a Universidade Federal da Paraíba e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas pelo suporte necessário à minha formação

RESUMO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA EPILEPSIA EM GESTANTES E EM OUTRAS COMORBIDADES: CONTRIBUIÇÃO PARA O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Jean Monteiro de Araújo

A epilepsia é uma doença neurológica crônica que quando acompanhadas de outras situações fisiopatológicas podem necessitar de ajustes no tratamento medicamentoso. Na gravidez os anticonvulsivantes podem apresentar riscos para o organismo materno e fetal. Por outro lado, a gestação pode afetar as concentrações dos anticonvulsivantes alterando a ocorrência de crises. Estima-se que 26,8 a 84% dos pacientes com epilepsia tenham pelo menos uma comorbidade. Revisão dos aspectos farmacológicos, clínicos e interações medicamentosas no tratamento da epilepsia em comorbidade com distúrbios psiquiátricos, doenças cardiovasculares, hepáticas e renais e na gestação, realizada nas bases de dados Medline/PubMed; Cochrane e google acadêmico, restringindo-se a artigos na íntegra em humanos entre 2006 e 2017. O ácido valpróico apresenta os maiores riscos de malformações congênitas durante a gravidez e seu uso deve ser evitado. As concentrações da Lamotrigina diminuem 40-60% durante a gestação relacionando-se a um aumento de crises em 58% das mulheres grávidas. Doenças renais e hepáticas afetam principalmente o regime de prescrição dos anticonvulsivantes e a escolha destes fármacos. Anticonvulsivantes afetam diferentemente os distúrbios psiquiátricos, antidepressivos, em contrapartida, demonstram baixo risco de provocar convulsões, enquanto antipsicóticos, principalmente clozapina demonstram maiores riscos. Lamotrigina e leviteracetam tem se associado a menores riscos cardiovasculares. Carbamazepina Fenobarbital, Fenitoína e ácido valpróico estão envolvidos nas interações medicamentosas clinicamente importantes. O tratamento de pessoas com epilepsia deve levar em consideração além da eficácia dos anticonvulsivantes na epilepsia, as influências destes sobre outras situações de saúde e destas sobre o tratamento da epilepsia, promovendo, assim, o uso racional de medicamentos.

Palavras chaves: Epilepsia. Gravidez. Comorbidade. Anticonvulsivante. Interações medicamentosas.

ABSTRACT

DRUG TREATMENT OF EPILEPSY IN PREGNANT WOMEN AND IN OTHER COMORBIDITIES: CONTRIBUTION TO THE RATIONAL USE OF DRUGS

Jean Monteiro de Araújo

Epilepsy is a chronic neurological disease that when accompanied by other pathophysiological may require adjustments in drug treatment. In pregnancy, anticonvulsants may present a risk to maternal and fetal body. On the other hand, pregnancy can affect the concentrations of anticonvulsants, changing the occurrence of crises. It is estimated that 26.8 the 84% of patients with epilepsy have at least one comorbidity. Review of pharmacological, clinical aspects and drug interactions for the treatment of epilepsy in comorbidity with psychiatric disorders, cardiovascular diseases, liver diseases and kidney diseases and in pregnancy, held in the databases Medline/PubMed; Cochrane and google scholar, restricting to articles free text in humans between 2006 and 2017. The valproate presents the greatest risks of congenital malformation during pregnancy and your use must be avoided. The concentrations of Lamotrigine 40-60% decrease during gestation, relating to increased seizures in 58% of pregnant women. Renal and hepatic diseases mainly affect the prescription regimen of anticonvulsants and the choice of these drugs. Anticonvulsants affect differently the psychiatric disorders, by contrast, antidepressants, demonstrate low risk of causing seizures, while antipsychotics, mainly clozapine demonstrate increased risk. Lamotrigine and levetiracetam has been associated with lower cardiovascular risk. Carbamazepine Phenobarbital, Phenytoin and valproate are involved in clinically important drug interactions. The treatment of people with epilepsy should take into consideration beyond the efficacy of anticonvulsants in epilepsy, the influence of these on other health situations and of these On the treatment of epilepsy, promoting the rational use of drugs.

Key words: Epilepsy. Pregnancy. Comorbidity. Anticonvulsants. Drug interactions.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES PARCIAS. ILAE, 1981.....	20
TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO DE CRISES PARCIAIS COM BASE EM MANIFESTAÇÕES.....	21
TABELA 3: CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES GENERALIZADA ILAE, 1981.....	22
TABELA 4 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA EPILEPSIA.....	24
TABELA 5: MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES.....	31
TABELA 6: RECOMENDAÇÕES DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS EM MULHERES EM USO DE ANTICONVULSIVANTES INDUTORES ENZIMÁTICOS.....	39
TABELA 7: PERFIL FARMACOCINÉTICO BÁSICO DOS ANTICONVULSIVANTES.....	43
TABELA 8: DOSE PARA FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTE EM DOENTES ADULTOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL E HEMODIÁLISE.....	44
TABELA 9. PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS PSQUIÁTRICOS EM PORTADORES DE EPILEPSIA E NA POPULAÇÃO EM GERAL.....	47
TABELA 10: FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES E SUAS PROPRIEDADES PISCOTRÓPICAS.....	49

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISES ILAE, 2017.....	25
FIGURA 1: MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTICONVULSIVANTES.....	30
FIGURA 2: FLUXOGRAMA PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	16
4.2 EPIDEMIOLOGIA.....	17
4.3 DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO.....	18
4.4 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS	25
4.5 DIAGNOSTICO.....	27
4.6 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	28
4.7 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA GESTAÇÃO E EM OUTRAS COMORBIDADES.....	34
4.7.1 Anticonvulsivantes, contraceptivos e gravidez	34
4.7.2 Uso de anticonvulsivantes em comorbidade com Insuficiência renal e hepática.....	41
4.7.3 Uso de anticonvulsivantes em comorbidade com distúrbios psiquiátricos	47
4.7.4 Uso de anticonvulsivantes em comorbidade com doenças cardiovasculares.....	53
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS.....	57

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, de etiologia diversa caracterizada por mais de uma crise convulsiva que são provocadas por descargas elétricas em uma parte ou em todo o cérebro, estas crises podem ir desde episódios muito breves de ausência ou contrações musculares até crises prolongas e graves que afetam pessoas de todas as idades, variando em relação a frequência de episódios. Esta condição, tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado (BANERJEE, 2009; OMS,2012).

Dentre as doenças neurológicas crônicas graves a epilepsia é a mais comum, atingindo entre 0,5 a 1% da população, sendo que 75% dos casos começam antes da adolescência. A epilepsia pode ser causada por fatores genéticos, estruturais, metabólicos ou desconhecidos. O prognóstico da epilepsia depende da etiologia da doença, bem como, do tratamento precoce e contínuo. Cerca de 70% das pessoas com epilepsia podem viver vidas normais se receberem cuidados adequados. No entanto, o restante dos pacientes, 30% são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar do tratamento com mais de 2 medicamentos anticonvulsivantes (PÉREZ,2015).

A epilepsia é uma doença que necessitam de tratamento prolongado, que provavelmente em algum momento podem estar acompanhadas de outras situações fisiopatológicas que podem causar ou sofrer consequências da epilepsia e do tratamento anticonvulsivante e que também exigirão emprego de outros medicamentos concomitantemente, onde, os efeitos da associação entre eles, podem não ser os mesmos efeitos previsíveis quando empregados isoladamente, principalmente quando se analisam as drogas que atuam no sistema nervoso central. Algumas vezes, este uso concomitante, reduz a eficácia de um fármaco, ou pode levar ao aumento de sua toxicidade. Há, no entanto, associações que podem ser benéficas e úteis, o que justificaria o emprego destes medicamentos em conjunto (FERNANDES *et al*, 2012; HIRAMA *et al*, 2008).

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns na gravidez, estimando-se que afete 0,3% a 0,4% das gestantes, sendo que aproximadamente 1/4 da população feminina com epilepsia ativa encontra-se em idade fértil. Durante este período, os medicamentos anticonvulsivantes apresentam riscos terapêuticos

significantes, tanto para o organismo materno, quanto para o organismo fetal. Esses efeitos danosos podem determinar malformações congênitas, defeitos morfológicos irreversíveis e outros efeitos bioquímicos e comportamentais no neonato ou em fases mais avançadas da vida. Por outro lado, a gestação pode alterar o curso da epilepsia, afetando as concentrações séricas dos anticonvulsivantes e alterando a frequência das crises e a epilepsia por si só, também pode causar aumento na incidência de malformações congênitas causadas pelas crises convulsivas (SILVA, 2010; TOMSON *et al* ,2012 ; SANTOS-JUNIOR,2014).

Embora, qualquer condição possa ser comorbida com a epilepsia, algumas dessas condições de saúde tem demonstrado serem mais comuns nestes pacientes do que na população em geral, com estimativas que variam 26,8 a 84% dos pacientes com epilepsia tendo pelo menos uma condição médica comorbida. Sendo, os distúrbios psiquiátricos os mais prevalentes. Outras condições que também foram identificadas como mais frequente em pessoas com epilepsia incluem doenças cardiovasculares, hepáticas, renais, gastrointestinais, respiratórias, câncer entre outras. Dessa forma, muitas das comorbidades podem ser problemáticas devido a potenciais efeitos colaterais de drogas ou interações medicamentosas, enquanto outras podem representar uma oportunidade de escolher um fármaco que o seu uso associado traga benefícios ou não prejudique ambas as condições (SEIDENBERG *et al* , 2009; CDC,2013; VERROTTI, MAZZOCCHETTI, 2016).

Sendo assim, devido a pessoas com epilepsia durante seu tratamento com anticonvulsivantes estarem susceptíveis a se depararem com diferentes situações clínicas se faz importante observar as informações que permitam um melhor manejo nesses contextos, permitindo com isso, fornecer artifícios capazes de propiciar aos profissionais de saúde de todos os níveis de atenção, melhor utilização das evidências, para promover o uso racional e um melhor acompanhamento do tratamento, evitando efeitos indesejáveis, ineficácia do tratamento e aumento nos gastos em saúde.

Serão abordadas neste trabalho, informações referentes ao uso de anticonvulsivantes por pessoas com epilepsia na gestação que estão ligadas a maioria das pacientes com epilepsia; A insuficiências renal e hepática que podem ter repercussões importantes na biotransformação e eliminação dos fármacos com consequência na eficácia e segurança destes medicamentos; o uso de anticonvulsivante em pacientes que apresentam distúrbios psiquiátricos os quais tem

demonstrado maior frequência em pacientes com epilepsia do que na população em geral, assim como, uso de anticonvulsivantes em comorbidade com doenças cardíacas, também serão abordadas interações medicamentosas tidas como clinicamente importantes nestas situações.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar base de dados para o tratamento da epilepsia com foco nos aspectos terapêuticos medicamentosos dos anticonvulsivantes na gestação e nas comorbidades em pessoas com epilepsia, buscando compilar informações que auxiliem no uso racional de medicamentos e na melhoria das condutas dos profissionais de saúde.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a epilepsia como doença e o seu tratamento medicamentoso baseado em evidências;
- Descrever informações sobre o uso de anticonvulsivantes na gestação;
- Descrever informações sobre o uso dos anticonvulsivantes em pessoas com epilepsia e com doenças psiquiátricas, renais, hepáticas ou cardiovasculares em comorbidade com a epilepsia;
- Descrever interações medicamentosas clinicamente importante dos anticonvulsivantes.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica que buscou o levantamento de informações nas bases de evidências sobre o tratamento de pessoas com epilepsias na gestação e em pessoas com epilepsia que apresentam ao mesmo tempo outras comorbidades das quais foram escolhidas doenças psiquiátricas, renais, hepáticas e cardiovasculares que apresentam uma frequência maior nesta população ou que interferem no manejo dos anticonvulsivantes.

Foi realizado uma revisão de informações dos aspectos farmacológicos, clínicos e interações dos medicamentos anticonvulsivantes nas bases de dados Medline/Pubmed; Cochrane e google acadêmico, restringindo-se a artigos disponibilizados por completo relacionados ao tratamento em humanos entre 2006 e 2017. As informações selecionadas nesta pesquisa, foram referentes aos anticonvulsivantes citados no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da epilepsia da portaria regulamentado pela da Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013 do Ministério da Saúde, os quais são: ácido valpróico, carbamazepina; clobazam; etoxussimida; fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, primidona, oxcarbazepina, topiramato, vigabatrina. Também foram adicionadas informações relacionadas ao levetiracetam que não estava disponível no Brasil na época da elaboração do protocolo e que tem demonstrado evidências significativas no tratamento da epilepsia em diferentes tipos de epilepsia.

Desta forma, não foram selecionados artigos que tratam do tratamento da epilepsia em animais, que estavam fora do período estabelecido e que não estavam disponíveis na íntegra para pesquisa na época da elaboração deste trabalho, também não foram selecionadas informações de outros medicamentos anticonvulsivantes fora do protocolo, exceto o levetiracetam, assim como não foram selecionadas informações referentes aos canabinóides.

Para a estratégia de busca se utilizou os seguintes descritores: epilepsia; anticonvulsivantes, malformações congênitas; interações medicamentosas; gravidez; doenças renais; doenças hepáticas; doenças cardiovasculares; comorbidades; doenças psiquiátricas; ansiedade; depressão; TDHA; psicose;

A busca foi complementada com sites e guias de importância na área e livros que dispunham de informações farmacocinéticas e farmacológicas relevantes para o tema.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Relatos de epilepsia datam de 2000 a.C. em textos de origem babilônica. Especula-se que animais mais antigos que a própria espécie humana tinha esta condição neurológica, pois nesses animais, filogeneticamente anteriores ao homem, encontraram-se evidências de crises epiléticas. O termo "epilepsia" foi referido pela primeira vez na Grécia antiga, tendo como significado o de "ser possuído" fazendo alusão ao que ocorre durante uma crise epilética, o que levou aos povos antigos, gregos, romanos, árabes, entre outros por meio da falta de conhecimento a criarem crenças e estigmas que associaram a epilepsia ao misticismo (FERNANDES, 2013; LINO, 2006).

Estas crenças predominam na história da epilepsia. As pessoas com epilepsia eram evitadas, perseguidas por feitiçaria, pessoas que apresentam essa doença tinham bens e o direito de reprodução negados nos EUA no século XX e essa visão mística teve adeptos até mesmo na medicina durante os tempos antigos, que prescreviam tratamentos mágicos ou religiosos, algumas práticas que persistem até em parte da população leiga (GOMES, 2006).

Na Grécia Antiga, aproximadamente 400 a.C., Hipócrates o pai da medicina é o primeiro que atribui às causas da epilepsia a problemas no cérebro, sugerindo que a mesma fosse tratada com drogas e dietas, indo na contramão da crença que existia na época que a relacionava a uma origem sobrenatural. Para ele, a atribuição religiosa do problema era devido à falta de informação, inexperiência no assunto, bem como peculiaridades da epilepsia (BRUNO NETO, 2010; WOLF, 2010).

Os avanços no entendimento da epilepsia como doença de base devem muito John Hughlings Jackson (1835-1911), comumente apelidado de "Pai da epilepsia, que no século XIX propôs um modelo anatômico e fisiológico para hierarquização e localização das funções cerebrais. Segundo ele, uma crise convulsiva era um sintoma que ocorre após uma descarga química anormal, excessiva e ocasional do tecido nervoso nos músculos. Os avanços neurofisiológicos do século XX firmaram a epilepsia como sendo de origem cerebral para os cientistas. Sendo hoje entendida

como uma doença de múltiplas causas e formas (FERNANDES,2013; MOREIRA, 2004, DA COSTA, 2014).

E apesar de todos os avanços científicos, tratamento e campanhas para desmitificação da epilepsia, a crença sobrenatural persiste, principalmente em países subdesenvolvidos e torna a epilepsia muito além de só um problema médico, mas também um problema social onde a falta de conhecimento ainda leva as pessoas a serem discriminadas (DA COSTA, 2014).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos sobre a epilepsia são muitas vezes pouco consistentes, muito pelo fato das dificuldades metodológicas, custos e pelo estigma ainda presente principalmente em regiões mais carente que levam a negação da doença. No mundo todo estima-se que existam 50 milhões de pessoas afetadas pela epilepsia, sendo sua incidência mais elevada na primeira infância, mais baixo na fase adulta e aumentando novamente entre os idosos. Há discreto predomínio no sexo masculino e parece não haver diferença racial e a maior carga (2,8%) é encontrada no grupo de 5-14 anos (ZOPPI, 2016; TAVARES,2012; OMS, 2017).

Há uma heterogeneidade na prevalência da epilepsia no mundo, com taxas de prevalência de pessoas com epilepsia ativa em países desenvolvidos em torno de 2-10 por 1000 e em países em desenvolvimento em torno de 6-13 por mil e taxas de incidência anual nos países desenvolvidos variando de 30-50/100.000 habitantes, enquanto que nas regiões em desenvolvimento esse valor pode dobrar. Entre as causas mais comuns de epilepsia em países em desenvolvimento estão as doenças infecciosas e parasitárias (principalmente a neurocisticercose), dano cerebral perinatal, doença vascular, e traumatismo craniano, as quais são todas evitáveis (NGUGI, 2010; HOUINATO et al., 2013; Pérez, 2015; OMS 2017).

A estimativa de prevalência na população brasileira gira em torno de 1,4% da população, porém acredita-se que somente 10% a 40% receba algum tipo de tratamento medicamentoso ou tratamento cirúrgico, Entre 1980 a 2013 foram registrados 32.655 óbitos decorrentes de epilepsia no Brasil, sendo proporcionalmente por região: 1.300 (3,98%) na região Norte; 5.643 (17,28%) na região Nordeste; 16.661

(51,02%) na região Sudeste; 6.759 (20,70%) na região Sul; e 2.292 (7,02%) na região Centro-Oeste (FERREIRA; SILVA, 2009; BONI, et al, 2014).

Já em relação a incidência de novos casos deve girar em torno de 150 mil por ano. Um estudo realizado em São Paulo, no período entre setembro a dezembro de 2002, relatou uma prevalência de epilepsia, como sendo similar a outros países em desenvolvimento, variando de 11,9 a 21 por 1.000 habitantes, em outro levantamento populacional na região sudoeste do Brasil, foi encontrado uma prevalência de epilepsia ao longo da vida em 9,2/1000 indivíduos (PINTO, 2010; NORONHA *et al* 2007; BORGES et al, 2004).

4.3 DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO

Um evento transitório, autolimitado, com início e fim definidos caracteriza uma crise epiléptica (com exceção na situação de estado de mal epiléptico), que possui uma ampla variabilidade de expressões decorrentes do local de início das crises no sistema nervoso central. Logo, refere-se a uma aparição transitória de sinais e/ou sintomas, ocasionada por uma atividade neuronal excessiva e hipersincrônica de partes do cérebro e desta forma, a epilepsia é um transtorno cerebral caracterizado por predisposição permanente a gerar convulsões epiléticas. (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014; THURMAN *et al*, 2011; FISHER, 2005).

Por esta definição, a epilepsia está caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma convulsão epiléptica, onde a probabilidade de recorrência da mesma é suficiente para o diagnóstico de epilepsia, desta forma, este é obtido quando o indivíduo apresenta duas ou mais crises não causadas por fator imediato definido, ou seja, sem evidências de injúria aguda como febre, ingestão de álcool ou intoxicação por drogas ou abstinência (THURMAN. *et al*, 2011).

Em 2014 a ILAE adotou como recomendação modificações para que as definições conceituais pudessem ser traduzidas em definições operacionais para fins clínicos, a epilepsia neste caso passou a ser uma doença caracterizada por uma das seguintes condições:

1. Pelo menos duas crises não provocadas (ou duas crises reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas.

2. Uma crise não provocada (ou uma crise reflexa) e chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60 % que ocorra nos 10 anos seguintes.
3. Diagnóstico de uma síndrome epilética (FISHER, 2014).

As crises epiléticas não provocadas são chamadas desta forma pois, ocorrem de maneira isoladas ou agrupadas dentro de 24 horas, ocorrendo com ausência de um fator clínico precipitante em pessoas cujo o histórico prévio não indica epilepsia. Um trauma craniano, uma encefalite ou um distúrbio metabólico são exemplos de fator clínico precipitante. Após uma crise por um fator precipitante pode-se desenvolver a predisposição permanente do indivíduo a apresentar crises convulsivas (FISHER, 2005; BEGHI *et al*, 2010).

Por sua vez, as crises epiléticas provocadas, são causadas por eventos transitórios agudos que devem ter uma associação temporal próxima a crise, estes eventos agudos envolvem alterações metabólicas, tóxicas, sistêmicas, ou lesões no Sistema Nervoso Central (infecção, AVC, trauma craniano, hemorragia intracerebral, intoxicação ou abstinência aguda de álcool) por exemplo (THURMAN. *et al*, 2011; SILVA, 2013).

A crise reflexa tem sua ocorrência relacionada a estímulos externo ou a uma atividade do indivíduo. Estes estímulos vão desde lampejos luminosos ou uma música, um movimento, ler, jogar xadrez (BLUME, 2001).

Já uma síndrome epilética é definida como um distúrbio epilético caracterizado pela presença de sinais e sintomas que definem uma condição epilética única. Essas características podem ser clínicas, incluindo: tipos de crises e modo de aparecimento destas, fatores precipitantes, idade de início e achados de exames complementares, como aspectos do eletroencefalograma (EEG), severidade, cronicidade e prognóstico). São exemplos destas, Síndrome de West em lactentes e Síndrome de Lennox-Gastaut na infância (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

As classificações de crises epiléticas e epilepsias começaram a ser documentadas pela Liga Internacional contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE) a partir da década de 1960. As classificações mais utilizadas, são as propostas do ano de 1981 e 1989, embora venham sofrendo modificações e acréscimos no decorrer dos anos. (GUILHOTO, 2011)

De forma prática, as epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. Sendo que no eixo topográfico, segundo a classificação

de 1981 é separado em 3 grupos de crises, as parciais ou focais, as generalizadas e as crises não classificáveis, que leva em consideração o modo de início seja em uma região específica no cérebro ou bilateralmente (GUILHOTO, 2011; COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE ILAE, 1981).

Crises epiléticas focais ou parciais que representam em torno de 60% das epilepsias, são ocasionadas por ativação em uma área específica do cérebro de um grupo de neurônios, e suas manifestações clínicas vão depender do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica; São subdivididas em: crises parciais simples quando não há perda da consciência e em parciais complexas que apresentam comprometimento da consciência, seja parcial ou total. As crises focais, podem evoluir para crises secundariamente generalizadas, quando se propaga para todo o córtex cerebral. FIGURA 1 (BLUME, 2001; COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE ILAE, 1981)

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES PARCIAS. ILAE, 1981.

TIPO DE CRISE	LOCAL AFETADO	MANIFESTAÇÃO
PARCIAS	Grupo limitado de neurônio em um hemisfério do cérebro	1. Crise parcial simples (sem comprometimento da consciência) Sensitiva Motora; Sensitivo-Motora; Psíquica (pensamentos ou percepções anormais); Autonômicas (calor, náusea, rubor, etc.);
		2. Crise parcial complexa (comprometimento da consciência) Com ou sem aura (aviso); Com ou sem automatismos;
		3. Crise secundariamente generalizada (comprometimento da consciência, evoluindo para crise bilateral)

FONTE: BERG *et al*, 2010, ILAE, 1981

Uma das propostas para alterações na classificação das crises parciais recomendava que para estas, os termos parciais simples e parcial complexa não deveriam ser mais empregados e as crises parciais deveriam ser denominadas com base na forma de suas manifestações TABELA 2 (GUILHOTO, 2011)

TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO DE CRISES PARCIAIS COM BASE EM MANIFESTAÇÕES

CRISES PARCIAIS	
De acordo com as características (clínicas). Um ou mais tipos de características podem estar presentes durante qualquer crise focal.	
AURA	Poderão ser sensoriais ou experienciais: sensorial envolve uma sensação sem um sinal clínico objetivo, que pode ser visual, auditiva, olfativa etc.; experiencial envolve fenômenos subjetivos afetivos ou perceptivos, incluindo episódios de despersonalização e alucinação.
MOTORAS	Envolve um aumento (positiva) ou redução (negativa) da contração muscular.
AUTONÔMICAS	Podem envolver funções cardiovasculares, gastrointestinais, vasomotoras e termorreguladoras. Os exemplos incluem palpitações, náusea, frio na barriga, fome, dor no peito, vontade de urinar ou defecar, arrepios, sensações sexuais, sensação de calor ou frio, pilo ereção, palidez, taquicardia ou bradicardia, vermelhidão, alterações na pupila e lacrimejamento.
Discognitivas	Envolve alteração na consciência ou na responsividade.
De acordo com a localização hemisférica (clínica ou eletrofisiológica)	
DIREITA	As indicações da localização hemisférica podem ser sutis, principalmente em crises que envolvem rapidamente redes bilaterais. Cabeça virada, desvio ocular e movimentos clônicos unilaterais, todos lateralizam para o hemisfério contralateral.
ESQUERDA	
De acordo com a localização lobar (clínica ou eletrofisiológica)	
FRONTAL	Normalmente breves. As características motoras são destacadas. Pode ocorrer vocalização, comportamento bizarro, desvio da cabeça e dos olhos e incontinência urinária.
TEMPORAL	Caracterizado por inibição comportamental e características discognitivas. Automatismos e auras são comuns.
PARIETAL	As características ictais normalmente são subjetivas e incluem características sensoriais positivas e/ou negativas, como parestesia, desorientação e alucinações visuais complexas.
OCCIPITAL	Caracterizado por aura visual, formas multicoloridas.

FONTE: ZUBERI SYMONDS,2015; BERG et al, 2010

As crises generalizadas são caracterizadas pelo envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, de forma sincrônica e simétrica, desde o seu início, ocorrendo manifestações motoras bilaterais e pode envolver perda da consciência. Também são divididas em grupos, podendo ser elas tanto crises generalizadas convulsivas e não convulsivas. TABELA 3 (BLUME, 2001; SILVA,2013. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE ILAE, 1981).

TABELA 3: CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES GENERALIZADA ILAE,1981

CRISES GENERALIZADAS	
TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS	Aumento bilateral dos tônus, seguido de espasmos rítmicos bilaterais contínuos do membro
CLÔNICAS	Espasmos rítmicos bilaterais contínuos
Ausência	
AUSÊNCIA TÍPICA	Início abrupto e consciência alterada. Memória de acontecimentos normalmente prejudicada. Automatismos verbais e manuais são comuns.
AUSÊNCIA ATÍPICA	Início e término menos abruptos. Associada à perda de tônus muscular ou a espasmos mioclônicos sutis. Geralmente mais longas. Alteração variável de consciência
Mioclônica	
MIOCLÔNICA	Espasmos rápido isolados ou em série.
MIOCLONIA NEGATIVA	Breve cessação do tônus muscular de fundo. Com perda da postura seguido por um movimento voluntário e compensatório para restaurar a postura. Pode ocorrer isoladamente ou em série.
MIOCLÔNICA ATÔNICA	Crise mioclônica seguida de uma crise atônica. A cabeça e os membros são afetados e normalmente resultam em uma queda rápida.
MIOCLÔNICA TÔNICA	Crise mioclônica seguida de uma crise tônica.

FONTE: ZUBERI SYMONDS,2015; ILAE,1981

Nas crises generalizadas convulsivas, sintomas motores são predominantes, podendo ou não haver alteração da consciência, estas são subdivididas em tônicas, quando o corpo fica rígido; clônicas, quando há contrações ritmadas seguidas de relaxamento em rápida sucessão;ônico-clônicas, se os dois sintomas estiverem

presentes; e mioclônicas, caso haja contrações não ritmadas e aleatórias em apenas um ou alguns grupos de músculos definidos. Nas crises não convulsivas, o envolvimento motor não é muito evidente e se tem o predomínio da alteração da consciência. São exemplos as crises de ausência e de ausência atípica (VALENTE, 2015; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

No grupo das crises não classificadas estão todas as crises que possuem um fenótipo particular que não as caracteriza nem como parcial nem como generalizada (HAUSER; JOSEPHSON, 2015).

Na classificação 1989, foi destacada a etiologia das epilepsias: sendo esta idiopática (sem substrato lesional, provavelmente causada por predisposição genética, neste caso a própria epilepsia é a doença e não um sintoma de alguma outra condição); sintomática (nas quais as crises representam um sintoma de lesão estrutural do sistema nervoso) ou criptogênica (com sintomatologia, mas a etiologia desconhecida) (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE ILAE, 1989; YACUBIAN, 2002).

No entanto, ocorreu alterações nestes termos e a etiologia da epilepsia passou a ser classificada como: de causa genética (resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido (s) em que as crises são o principal sintoma da afecção), estrutural/metabólica (epilepsias secundárias a uma lesão cerebral estrutural identificável, podendo ser congênitas ou adquiridas, traumática, estáticas ou progressivas como as neoplasia e secundárias à doença metabólica herdada, em que a epilepsia é considerada resultado do distúrbio metabólico; Imune (epilepsias secundárias a um processo patológico imunológico, em que há evidência de inflamação do Sistema Nervoso Central, por exemplo, encefalite autoimune); infecciosa (epilepsias secundárias a uma infecção, como malária cerebral ou encefalite viral) ; e causa desconhecida TABELA 4 (SHINNAR, 2010 ; ZUBERI SYMONDS, 2015; GUILHOTO 2011).

TABELA 4: CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA EPILEPSIA

1989	2001;2010
IDIOPÁTICA	GENÉTICA
SINTOMÁTICA	ESTRUTURAL
CRIPTOGÊNICA	METABÓLICA
	IMUNE
	INFECIOSA
	DESCONHECIDA

FONTE ILAE, 1989; BERG et al, 2010; ZUBERI SYMONDS, 2015

Neste ano, a ILAE apresentou uma classificação operacional revisada dos tipos de crises epiléticas. O objetivo de tal revisão foi reconhecer que alguns tipos de crises epiléticas podem apresentar tanto início focal quanto generalizado, permitir a classificação mesmo quando o início não for observado, incluir alguns tipos de crises epiléticas não contempladas na classificação anterior e adotar termos mais claros. A Classificação de 2017 é operacional (prática) e baseada na Classificação de 1981, estendida em 2010. Alterações incluem o seguinte: (1) “Parciais” tornam-se focais; (2) percepção foi usada como classificador das crises focais; (3) Os termos discognitivo, parcial simples, parcial complexa, psíquica e secundariamente generalizadas foram eliminados; (4) novos tipos de crises focais incluem automatismos, parada comportamental, hipercinéticas, autonômicas, cognitivas e emocionais; (5) Crises atônicas, clônicas, espasmos epiléticos, mioclônicas e tônicas podem ser tanto de início focal quanto generalizado; (6) O termo crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral substitui crise secundariamente generalizada; (7) novos tipos de crise generalizada são ausência com mioclônias palpebrais, ausência mioclônica, mioclono-atônica, mioclono-tônicoclônica; e (8) crises de início desconhecido podem ter características que ainda assim permitem ser classificadas. FIGURA1 (FISHER et al, 2017).

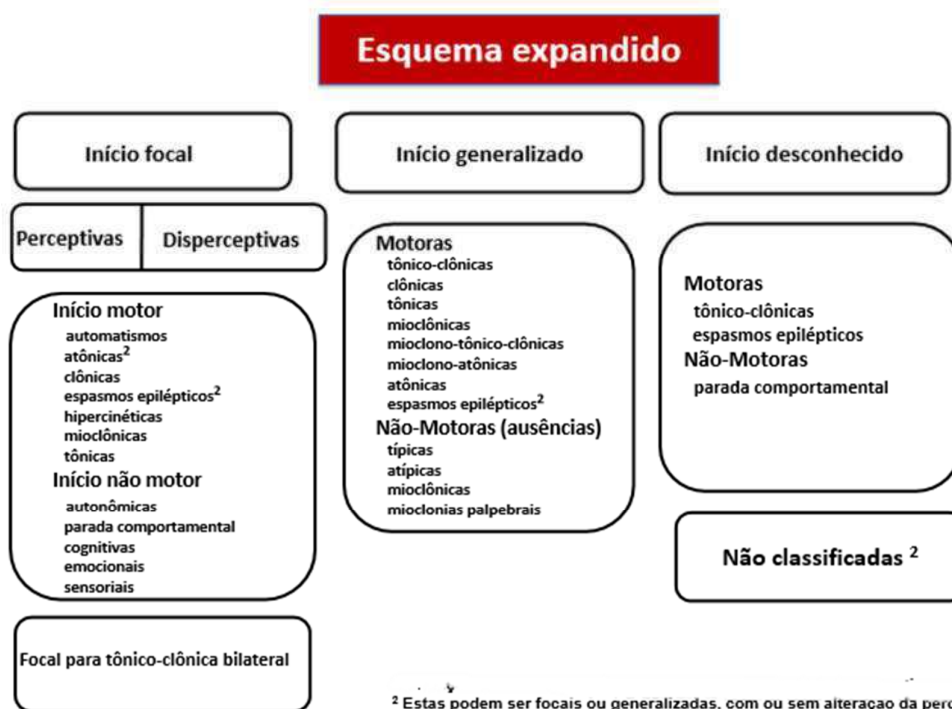


FIGURA 1: CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISES ILAE,2017

FONTE: FISHER, 2017. Retirado de <<http://epilepsia.org.br/wp-content/uploads/2017/04/Classificacao-criSES-2017-Publico-traducao.pdf>>

A classificação se torna importante uma vez que o tipo de epilepsia é um dos determinantes do fármaco selecionado para o tratamento (Goodman e Gilman,2012)

4.4 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS.

De uma maneira geral a neurotransmissão, inicia-se com a modificação transitória de carga da membrana do neurônio que sai dos valores negativos (gerado pela maiores concentrações intracelulares de íons potássio (K^+) e magnésio (Mg^{2+}), e extracelulares de íons sódio (Na^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloreto (Cl^-) que gera um potencial transmembrana de repouso entre -60 mV e -70 mV) para positivo (despolarização) desencadeado principalmente pelo maior influxo de (Na^+) e menor efluxo (K^+) mediado por canais sensíveis a voltagem, que caracteriza um potencial de ação, que

acarreta na liberação de um neurotransmissor. Posteriormente, ocorre o retorno ao potencial de repouso pela inativação rápida dos canais (Na^+) e pela abertura retardada de canais de (K^+) com seu maior efluxo (GOODMAN E GILMAN,2012).

O neurotransmissor pré-sináptico liberado irá provocar uma modificação do potencial de membrana pós-sináptico por meio da ligação a um receptor. Essa modificação pode ser tanto excitatória, onde neurotransmissor provoca principalmente o influxo de íons (Na^+) na célula pós-sináptica, que irá desencadear uma despolarização, quanto inibitória onde o neurotransmissor gera um aumento seletivo na permeabilidade de canais iônicos que resulta no influxo de íons (Cl^-) e maior efluxo de (K^+), produzindo uma hiperpolarização (BADAWY; HARVEY; MACDONELL, 2009).

Portanto, a regulação da excitabilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) envolve um equilíbrio eletroquímico que depende tanto de canais iônicos dependentes de voltagem quanto canais dependentes de ligação com neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato por exemplo, os quais são respectivamente os principais neurotransmissores inibitórios e excitatórios do SNC respectivamente (SANDERSON E DELL"ACQUA,2011).

Em condições normais, há mecanismos que facilitam o disparo neuronal normal e mecanismos de controle que protegem os neurônios de descargas excessivas de potenciais de ação. O desequilíbrio entre esses dois mecanismos pode levar à geração de crises, isto é, ictogênese, porém, para ocorrência de crises além do aumento das descargas neuronais excessivas é necessário que haja também a sincronização de uma rede de neurônios. Uma porcentagem de indivíduos acometidos por lesões adquiridas do tecido cerebral, pode desenvolver epilepsia após certo período de tempo , isso porque, nestes, ocorre uma à cascata de eventos que culmina com a transformação de uma rede neuronal normal em uma rede hiperexcitável capaz de gerar crises espontâneas e recorrentes, incluindo neurodegeneração, neurogênese, ativação de células gliais, invasão de células inflamatórias, mudanças na matriz extracelular, ou seja, ocorre uma reorganização dos circuitos cerebrais que com o tempo transforma-se em um foco gerador de descargas epiléticas espontâneas, processo que é denominado epileptogênese (SILVA, CABRAL,2008.;PITKÄNEN; LUKASIUK, 2009).

Apesar de não se compreender com total certeza a origem da epilepsia, de forma que pensar que a doença é decorrente de um desequilíbrio pode ser um pouco simplista, observa-se que uma redução da atividade sináptica inibitória ou o aumento

da atividade excitatória são os responsáveis por desencadear uma crise epilética, assim os canais iônicos e os neurotransmissores e seus receptores responsáveis pela excitação ou inibição, estariam envolvidos na origem de uma crise. Estudos farmacológicos das crises apoiam este conceito, baseado no fato dos fármacos anticonvulsivantes terem como alvo estes sítios de ação. (GOODMAN E GILMAN,2012; BRIGGS & GALANOPOULOU, 2011).

Nas últimas décadas muito se avançou na compreensão da patogenia da epilepsia e algumas hipóteses mais conhecidas referem (1) mutações que levam a alterações nos canais iônicos, nomeadamente nos canais de sódio e potássio (2) alterações no ambiente iônico celular, tais como perda das concentrações e do balanço principalmente de Ca^+ e K^+ extra e intracelular respectivamente, assim como o Na^+ o que resulta em uma permeabilidade alterada na membrana do neurônio, (3) exagerada atividade excitatória de neurotransmissores (NT) em relação com uma maior secreção de aspartato e glutamato dependentes da entrada de Ca^+ , neurotransmissores estes que atuam sobre receptores ionotrópicos e metabotrópicos dos quais o N- metil-D- aspartato é o que se há mais relacionado com as crises, aliado a uma diminuição da atividade e concentração do ácido gama amino butírico (GABA) (GARCÍA *et al*, 2013).

4.5 DIAGNÓSTICO

Várias condições médicas podem se manifestar como crises, ataques ou acessos recorrentes, mas apenas uma parte delas é devido à epilepsia. Algumas crises ditas pseudoepiléticas podem ser confundidas com epilepsia por causa da semelhança das manifestações comportamentais, mas estas não são consequentes a descargas cerebrais anormais, podendo ter origem fisiogênica ou psicogênica (MARCHETTI; KURCGANT,2001).

O diagnóstico, portanto, é realizado clinicamente por meio da obtenção de uma história detalhada e também de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. A anamnese, deve descobrir a existência de eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família, trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias. Idade de início, frequência de ocorrência e intervalos mais curtos e mais longos entre as crises devem ser caracterizados A existência de aura é importante, bem como, o

auxílio de uma testemunha ocular para que a crise seja descrita em detalhes quando possível também é importante (BRASIL,2013)

Dentre os exames complementares o principal é a eletroencefalografia (EEG). Exames de imagem [ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio] devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais (lesões cerebrais, tais como tumores, malformações vasculares ou esclerose hipocampal. Estes exames complementares devem ser sempre orientados pelos achados da história e do exame físico. É importante reconhecer que um exame normal não afasta o diagnóstico de epilepsia e um exame alterado não significa que o paciente necessariamente tenha o diagnóstico de epilepsia. Registros seriados normais são observados em até 10% dos pacientes com epilepsia no EEG (BRASIL,2013; TERRA,2013).

4.6 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O ideal para a terapia com anticonvulsivantes é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, por meio de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos. O tratamento das crises é desejável uma vez que as crises epiléticas são assustadoras, podem levar a complicações médicas e podem interferir na vida social, no lazer ou no trabalho (BERG *et al*,2010; BRASIL,2013).

A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epilética do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento .A decisão de iniciar o tratamento especializado tem como base um conhecimento sólido das opções de tratamento farmacológico, incluindo indicações, interações e efeitos colaterais, risco na gravidez , risco de recorrência de crises e consequências da continuação de crises para o paciente e dessa forma é de suma importância a individualização do tratamento. No entanto, mesmo com o tratamento adequado, ainda é possível que não ocorra um controle satisfatório das crises com os anticonvulsivantes disponíveis, o que pode levar a necessidade de um tratamento cirúrgico (ZUBERI SYMONDS,2015; BRASIL, 2013).

Nos casos em que ocorre falha no tratamento ou Intolerância à primeira monoterapia em doses adequadas com a escolha do primeiro anticonvulsivante, deve ser realizada a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes. Poucos pacientes, porém, tem demonstrado obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, além de somar todos os problemas de efeitos indesejáveis dos medicamentos (BRASIL, 2013).

Os anticonvulsivantes aprovados para o tratamento da epilepsia podem ser divididos historicamente em: de primeira geração: fenobarbital; fenitoína; primidona; etossuximida. Segunda geração: carbamazepina; ácido valpróico; clobazam e terceira geração: vigabatrina; lamotrigina; oxcarbazepina; gabapentina, topiramato; levetiracetam; zonisamida; lacosamida entre outros. (SCHMIDT, SCHACHTER, 2014)

A maioria destes medicamentos, apresentam capacidade para alterar a neurotransmissão inibitória ou excitatória, quer através do efeito sobre os canais iônicos, quer por ação nos receptores dos neurotransmissores ou no metabolismo dos mesmos. São reconhecidos três mecanismos de ação principais: (1) a modulação dos canais iônicos, (2) o aumento da modulação inibitória mediada pelo GABA e (3) a atenuação da transmissão excitatória mediada pelo glutamato FIGURA 2 e TABELA 5 (GOODMAN E GILMAN, 2012; RANG E DALE, 2012).

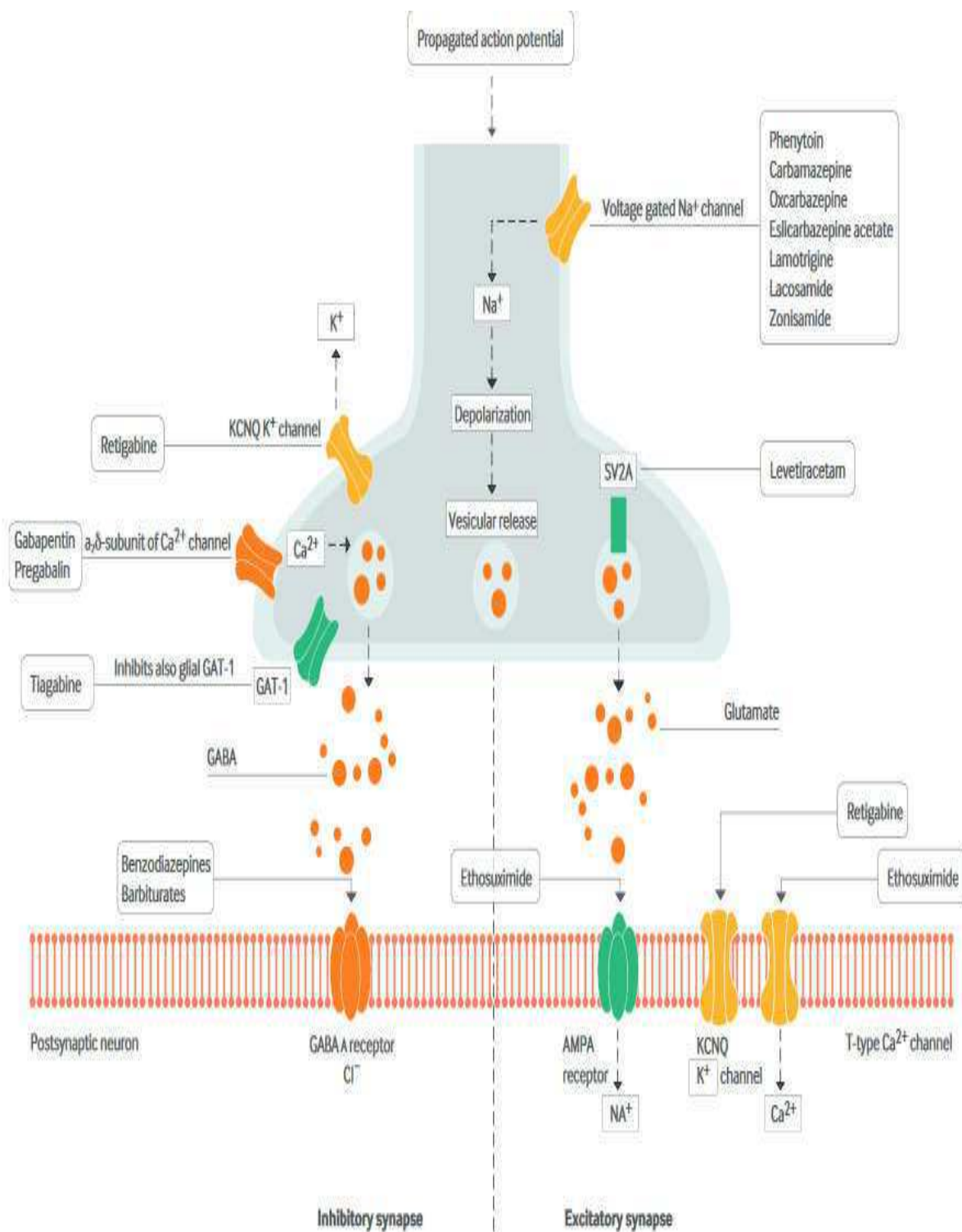


FIGURA 2: MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTICONVULSIVANTES

FONTE: Retirado de SCHMIDT; SCHACHTER, 2014

TABELA 5: MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

ANTICONVULSIVANTE	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO
ÁCIDO VALPRÓICO	Interfere com a excitação mediada pelo glutamato e bloqueio de canais de Na^+ Ca^{+2} tipo T dependentes de voltagem	Epilepsias generalizadas idiopáticas, mioclônicas e crises de ausência
CARBAMAZEPINA	Bloqueio de canais de Na^+ dependentes de voltagem; modulador alostérico do receptor GABA_A	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, parciais e da epilepsia do lobo temporal
OXCARBAZEPINA	Bloqueio de canais de Na^+ dependentes de voltagem; modulador alostérico do receptor GABA_A	Convulsões parciais
FENITOÍNA	Bloqueio de canais de Na^+ dependentes de voltagem	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
FENOBARBITAL	Modulação alostérica de GABA_A ; antagonista do AMPA/ receptor do cainato	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
TOPIRAMATO	Bloqueio de canais de Na^+ dependentes de voltagem; Modulação alostérica de GABA_A antagonismo do AMPA/ receptor do cainato	Coadjuvante no tratamento de crises parciais em adultos e crianças; epilepsia generalizada
CLOBAZAM	Agonista GABA_A érgico	Síndrome de Lennox-Gastaut
ETOSSUXIMIDA	Bloqueio de canais de Ca^{+2} dependentes de voltagem tipo T	Convulsões parciais e crises de ausência
GABAPENTINA	Bloqueio de canais de Ca^{+2} (Ligando $\alpha 2 \delta$)	Convulsões parciais e generalizadas
PRIMIDONA	Modulação alostérica de GABA_A	Convulsões parciais e generalizadas
LAMOTRIGINA	Bloqueio de canais de Na^+ e Ca^+ tipo T dependentes de voltagem; estimulador da atividade do canal HCN	Convulsões parciais e generalizadas ; síndrome de Lennox-Gastaut;
VIGABATRINA	Aumento dos níveis de GABA pela inibição da GABA transaminase	Crises parciais e generalizadas
LEVITERACETAM	Provável modulação da SV2A	Convulsões parciais e generalizadas, epilepsia mioclônica juvenil

FONTE: SCHMIDT; SCHACHTER, 2014; GOODMAN E GILMAN, 2012

NA escolha dos medicamentos de primeira linha para o tratamento observa-se algumas diferenças nas recomendações na literatura baseada em evidência. Por exemplo, na mais recente atualização do Guia de recomendações da ILAE (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY), 2013 baseadas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de fármacos anticonvulsivantes conclui-se que para o tratamento das epilepsias focais em adultos carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, apresentavam níveis A de evidências e seriam os medicamentos de primeira escolha. Já o (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE), 2012 por sua vez indica para o tratamento de epilepsia como medicamento de primeira escolha, carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina e ácido valpróico.

Já para o tratamento das epilepsias generalizadas O NICE recomenda: carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina e ácido valpróico, topiramato, como medicamentos de primeira escolha, possuindo eficácia semelhantes, enquanto o ILAE, 2013 por sua vez não encontrou evidências suficientes para definir um medicamento como de nível A ou B e relataram que carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, ácido valpróico, topiramato, fenitoína, fenobarbital, apresentavam níveis de eficácia semelhantes para o tratamento desses tipos de epilepsia.

No que se refere, as crises de ausência, no entanto, a um consenso de que o ácido valpróico deva ser o medicamento de escolha, etossuximida também tem demonstrado eficácia de nível A, enquanto lamotrigina apesar de menores evidências também tem se demonstrado uma alternativa importante a estes dois fármacos (ILAE,2013, NICE,2012, BRASIL, 2013).

No Brasil, dentro da política de assistência farmacêutica o SUS oferece carbamazepina, ácido valpróico, fenitoína, fenobarbital, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, bem como, oferta o topiramato, clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, lamotrigina e vigabatrina, que fazem parte dos Medicamentos do Componente Especializado financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde. Todos estes, foram estabelecidos como linha de tratamento, seja para o tratamento em monoterapia ou para o tratamento adjuvante, por meio do PCDT da Epilepsia regulamentado pela Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013 do Ministério da Saúde.

. Para o PCDT os medicamentos que devem ser primeira linha para as crises focais e generalizadas são CBZ, FB, FT e AVP. Um resumo das recomendações pode ser observado na figura 3.

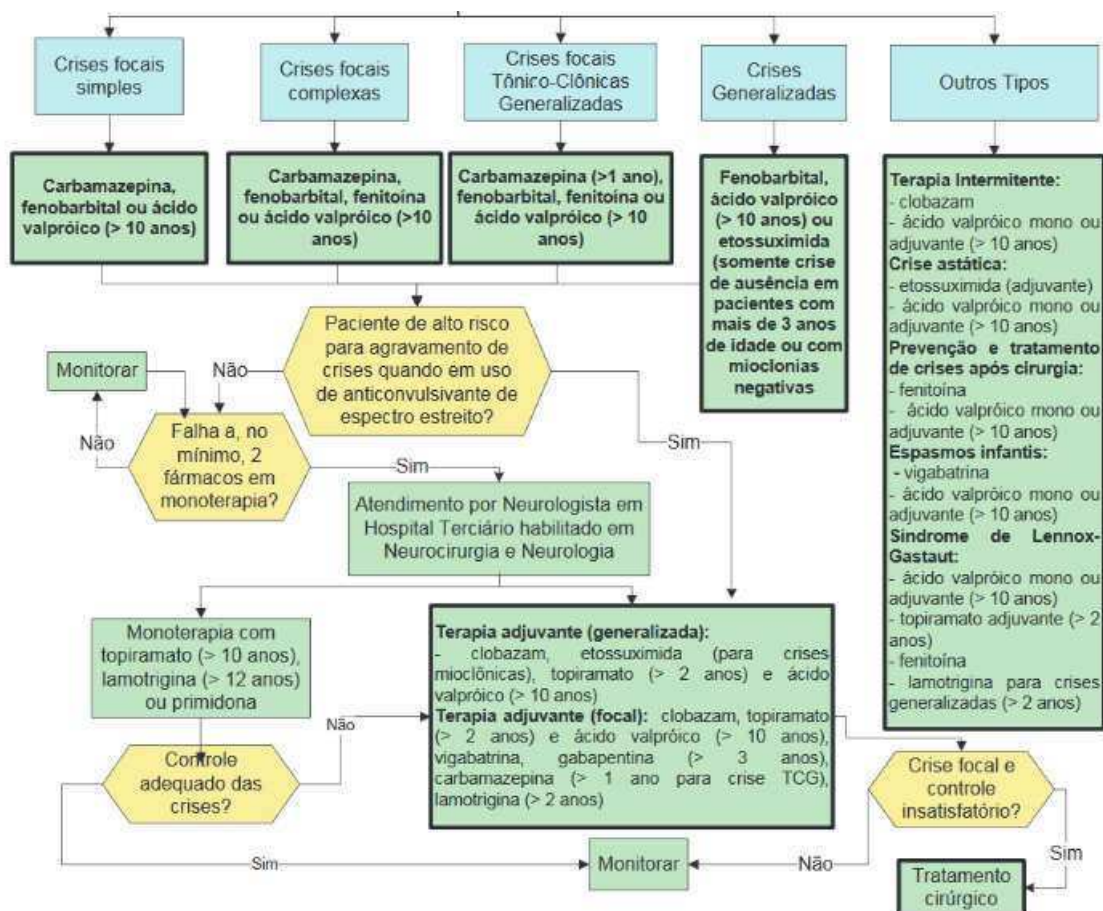


FIGURA 3: Fluxograma para o tratamento da epilepsia.

FONTE: Brasil, 2013.

4.7. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA GESTAÇÃO E EM OUTRAS COMORBIDADES

4.7.1. Anticonvulsivantes, contraceptivos e gravidez

Embora a prevenção de convulsões durante a gravidez seja importante, deve ser estabelecido um equilíbrio entre o controle de convulsões e o potencial teratogênico de fármacos antiepilépticos. Neste contexto, a suspensão do tratamento é muito arriscada, tanto para a paciente quanto para o feto, porque podem provocar crises convulsivas na paciente gerando alterações motoras graves e o perigo de hipóxia fetal. Principalmente se a epilepsia for do tipo tônico-clônicas não controladas que são potencialmente mais perigosas para mãe e embora existam evidências estritas, geralmente também são supostamente mais prejudiciais para o feto. Uma suspensão abrupta da medicação pode inclusive levar a morte súbita materna. Portanto, é importante considerar simultaneamente as inter-relações entre epilepsia materna, metabolismo de anticonvulsivantes, teratogenicidade e efeitos perinatais (BATINO: TOMSON, 2007; SANTOS-JUNIOR, 2014).

Estima-se que 90% das doentes grávidas que recebem um tratamento anticonvulsivante otimizado e que estão adequadamente informadas, apoiadas e aconselhadas têm gestações e partos sem intercorrências e filhos saudáveis. Porém, em 10% verifica-se um aumento das complicações materno-fetais. (AGUILAR, et al 2016)

As malformações congênitas decorrentes do uso de drogas anticonvulsivantes podem ser divididas em maiores, as quais compreendem as cardiopatias congênitas, fissura palatina, anomalias do trato urinário ou da genitália externa e defeitos do tubo neural e menores onde se observa hipertelorismo, hipoplasia das falanges distais e unhas. Algumas embriopatias associadas a anticonvulsivantes são características, como: síndrome hidantoínica (fenda palatina, lábio leporino, nariz em sela, hipertelorismo, hipoplasia digital, deficiência de crescimento e retardo mental), síndrome carbamazepínica (anomalias crâniofaciais, defeitos de membros, retardo mental e deficiência de crescimento) e síndrome trimetadiona (anomalias crâniofaciais, anomalias cardíacas, microcefalia, defeitos de membros, retardo mental e prega palmar única) (URBANETZ et al. 2008).

Recente revisão sistemática do Cochrane que avaliou 50 estudos sobre o risco de malformações fetais de alguns anticonvulsivantes observou que as crianças expostas a carbamazepina, fenitoína e ao ácido valpróico em monoterapia apresentaram maior risco de desenvolver malformações do que as crianças nascidas de mulheres sem epilepsia e de mães com epilepsia não tratada. Também foi observado, que crianças que tiveram exposição ao fenobarbital, e ao topiramato apresentavam riscos maiores de malformações do que as crianças nascidas de mulheres sem epilepsia. Segundo este estudo, não houve aumento no risco de grandes malformações com lamotrigina, gabapentina, levetiracetam e primidona, mas que para esses o número de estudos é menor. (WESTON, 2016).

Quando comparado os riscos entre os fármacos, foi observado que o ácido valpróico apresentava os maiores riscos de malformações em relação a todos os outros anticonvulsivantes. Carbamazepina e fenitoína apresentavam risco equivalentes entre si e maior que os demais. (WESTON, 2016).

Apesar das informações relacionadas aos novos fármacos anticonvulsivantes ser mais limitadas, as investigações recentes apresentam para estes menores riscos de malformações, enquanto que as informações relacionadas aos fármacos mais antigos são mais documentadas, e estima-se que o risco de malformações maiores após a exposição fetal a anticonvulsivantes clássicos, sejam em torno de 4 a 7 % para carbamazepina, fenobarbital e fenitoína e de 8 – 10 % para o ácido valpróico. Entre os mais recentes, o que apresenta a maior preocupação até o momento é o topiramato que tem demonstrado uma taxa significativamente alta de malformações congênitas maiores em uso em monoterapia. Já para o levetiracetam, oxcarbazepina e lamotrigina os dados são mais promissores. (WESTON, 2016; HERNÁNDEZ-DÍAZ, 2012; HIRAMA et al, 2008 REIMERS; BRODTKORB, 2012).

É importante levar em consideração que os riscos aparentam aumentar com a dose farmacológica. Uma dose diária de ácido valpróico, superior a 1g /dia é a que tem se associado a maior teratogenicidade. Tem-se observado também, que doses diárias que se associam a menor incidência de malformações e tornam similar a população em geral são, inferiores a 300 mg para lamotrigina até 1.000mg/dia para a carbamazepina (PARDAL-FERNÁNDEZ, 2006; REIMERS; BRODTKORB, 2012; CAMPBELL et al, 2014).

Os anticonvulsivantes sofrem alterações em seus efeitos durante a gravidez. As mulheres com epilepsia tendem a apresentar geralmente diminuição dos níveis

sanguíneos destes fármacos durante a gestação e voltam aos níveis pré-gestacionais no primeiro ou segundo mês após a gestação. Essa diminuição, parece resultar principalmente na menor quantidade de ligação dos anticonvulsivante com as proteínas plasmáticas e aumento de seu metabolismo e eliminação (atividade aumentada de enzimas do CYP450 e maior e fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular aumentada em até 50-80%). E desta forma, quando disponível a monitorização das concentrações deve ser realizada. (HIRAMA et al.2008; REIMERS,2014).

Os dados revelam que há um decréscimo na concentração dos fármacos durante a gravidez que varia de 0-42% para carbamazepina; 40-60% para levetiracetam; 40-60% para lamotrigina; 30-38% para oxcarbazepina; 56 -61% para fenitoína; 70 % para primidona; 13-14% para o topiromato; 0-28% para o ácido valpróico (TOMSON; LANDMARK; BATTINO, 2013).

Entre estes, a monitorização é recomendada principalmente para da lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, levetiracetam e oxcarbazepina. Sendo que, para a lamotrigina é que se estabelece um maior controle, uma vez que, tem se demonstrado um aumento de incidência de crises em até 58% das mulheres grávidas em uso de lamotrigina. A suas concentrações séricas que diminuem entre 40-60% durante a gravidez, estão relacionadas provavelmente ao aumento hormonal de estrogênio que eleva a glucuronidação e sua eliminação e a maior parte deste declínio já ocorre no primeiro trimestre, sendo, mais acentuada no meio do terceiro trimestre (HARDEN et al, 2009; NICE, 2012; TOMSON; LANDMARK; BATTINO, 2013).

Durante a gravidez, a troca de medicamentos não deve ser realizada apenas com o intuito de reduzir a teratogenicidade, porque pode precipitar uma descompensação da doença. Durante a mudança do anticonvulsivante ocorre a sua eventual sobreposição o que expõe o feto ao efeito de dois fármacos. A vantagem desse ajuste quando a gravidez é diagnosticada é pequena, dado que, nessa altura, já decorreram várias semanas gestacionais, tendo sido ultrapassado o período de maior suscetibilidade teratogênica (NICE,2012).

Mesmo que um anticonvulsivante possa aparecer no leite materno, o grau de exposição da medicação ao recém-nascido é provável que seja menor do que o grau de exposição durante a gestação. Em geral, os anticonvulsivantes com ligação de proteínas mínima e maior solubilidade lipídica tendem a distribuir mais prontamente no leite materno. Fármacos como topiromato, gabapentina, e lamotrigina penetram

em maiores concentrações no leite materno. Outros, no entanto que se ligam altamente as proteínas, tais como ácido valpróico, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, não penetram no leite materno em concentrações substancialmente elevadas (HARDEN et al, 2009; REIMERS; BRODTKORB, 2012).

Não há, no entanto, grandes efeitos adversos no recém-nascido com exposição aos anticonvulsivantes através do leite materno, com exceção de alguns relatos de sedação, má sucção. Para minimizar a exposição infantil, os fármacos maternos devem ser mantidos a uma dose eficaz baixa e, sempre observar os sinais de potenciais reações adversas (letargia, má alimentação). Desta forma, os benefícios da amamentação superam os riscos para a criança e a amamentação deve ser encorajada (PATE; PENNELL, 2016; MEER *et al*, 2015).

Para as mulheres em idade fértil é necessário providenciar os devidos esclarecimentos sobre o risco uma gravidez no contexto de epilepsia. Na escolha do tratamento, a recomendação é escolher o fármaco com a melhor relação risco-benefício (sendo o ácido valpróico a última linha terapêutica) de preferência em monoterapia e iniciando com doses menores que propiciem o controle das crises ou sinais de intolerância, trocando o fármaco caso ele seja ineficaz. Uma das recomendações, baseia-se na ocorrência de crises epiléticas nos dois anos anteriores; se ausentes, o desmame com eventual suspensão da medicação anticonvulsivante pode ser considerado, exceto se o diagnóstico for de epilepsia mioclônica juvenil, que se presente, a terapêutica tem indicação para ser continuada ou iniciada antes e mantida durante a gravidez. Por conta dos menores riscos teratogênicos e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valpróico, lamotrigina tem sido apontada como um medicamento de escolha no tratamento da epilepsia mioclônica juvenil em mulheres em idade fértil (WORCESTERSHIRE, 2014; EADIE, 2014).

É recomendado atualmente uma dose elevada de ácido fólico para mulheres que tomam anticonvulsivante 5mg / dia (10 vezes a dose profilática) durante 1 mês antes concepção e continuar durante o primeiro trimestre uma vez que os anticonvulsivantes interferem no metabolismo dos folatos, conduzindo ao seu déficit (PATE ; PENNELL, 2016).

Os fármacos anticonvulsivantes e os contraceptivos hormonais podem ter o metabolismo e eficácia clínica afetados se usados em associação. A compreensão destas questões é necessária para aqueles que prescrevem contracepção hormonal

para mulheres com epilepsia, bem como para aqueles que fornecem cuidados abrangentes, educação e aconselhamento para eles, a fim de reduzir o número inaceitavelmente elevado de gravidez não planejada entre mulheres com epilepsia (REIMERS; BRODTKORB; SABERS, 2015).

Para o aconselhamento contraceptivo há que se levar em consideração que fármacos como a lamotrigina quando usados de forma simultânea a qualquer contraceptivo à base de estrogênio pode resultar em uma redução significativa dos seus níveis (50%) por aumento da glucuronidação do mesmo e levar à perda de controle de crises, esta combinação, portanto, deve ser evitada ou alternativamente pode-se aumentar a dose de lamotrigina. Quando ocorrer a interrupção no uso dos contraceptivos, a dose de lamotrigina pode necessitar ser ajustada para evitar intoxicação. Em contrapartida, fármacos como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona e oxcarbazepina que são indutores enzimáticos (CYP450) podem reduzir a efetividade dos contraceptivos orais e aumentar a probabilidade de uma gravidez indesejada, uma vez que, o estrogênio e a progesterona são metabolizados pela CYP3A4, sendo essa probabilidade maior em anticoncepcionais contendo estrógenos em baixa dose. O topiramato é um indutor enzimático moderado, mas tem se observado que ele não afeta a cinética dos progestágenos (NICE, 2016; REITER, 2016; JOHNSTON; CRAWFORD, 2014).

Muitos dos novos fármacos anticonvulsivantes foram testados quanto a possível diminuição da contracepção hormonal, lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, vigabatrina por exemplo, não alteram as concentrações séricas de etinilestradiol. Além disso, com a exceção de lamotrigina eles não afetam as concentrações séricas de anticoncepcionais a base de progestágenos como o levonorgestrel, sendo essa diminuição baixa e que não demonstrou afetar a eficácia de anticoncepcionais combinados com doses mais altas de levonogestrel ($> 150 \mu\text{g}$) (REIMERS, 2014; REIMERS; BRODTKORB; SABERS, 2015).

Algumas recomendações são estabelecidas na literatura para os métodos contraceptivos em mulheres em uso de anticonvulsivantes como vemos na TABELA 6.

TABELA 6: RECOMENDAÇÕES DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS EM MULHERES EM USO DE ANTICONVULSIVANTES INDUTORES ENZIMÁTICOS.

MÉTODO	AJUSTE/OBSERVAÇÃO
Combinado oral	Aumentar a dose mínima de estrogênio para 50 µg ou aumentar a dose de progestágeno (1,5 a 2 vezes)
Progestágeno injetável	Há a recomendação de diminuir o intervalo entre administrações de 12 para 10 semanas
Implante subcutâneo	Alta taxa de falha
Contracepção de emergência	Alguns defendem aumento da dose de levonorgestrel (1,5 mg e 750 µg com intervalo de 12 h ou 3 mg dose única)
DIU	-
Progestágenos orais	Uso não recomendado

FONTE: NICE , 2012; REITER, 2016; O'BRIEN; GUILLEBAUD, 2010

Uma das alternativas é considerar a utilização de um contraceptivo oral combinado com uma dose elevada de etinilestradiol (50-60 µg) administrado de forma contínua ou em regime triciclo, ou seja, em tomar três ciclos da pílula combinada consecutivamente, sem interrupção, seguido por um intervalo de quatro dias sem pílula. Se uma pílula combinada, contendo doses elevadas de etinilestradiol não estiver disponível, uma alternativa consiste em usar dois comprimidos de um contraceptivo contendo 30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel num regime tricíclico. Como lamotrigina tem menor impacto nos anticoncepcionais do que a maioria dos anticonvulsivantes indutores enzimáticos, uma possibilidade para as mulheres é usar uma pílula combinada em doses normais, mas em triciclo ou uso contínuo (O'BRIEN; GUILLEBAUD, 2010).

Em pacientes nos quais os anticonvulsivantes que interagem são retirados enquanto tomam contraceptivos orais, o médico deve esperar dois meses antes de reduzir a dose do contraceptivo hormonal combinado (JOHNSTON; CRAWFORD, 2014).

Em contraceptivos orais combinados onde a dose de progestágeno seja 1,5 a 2 vezes maior do que é necessária para inibir a ovulação, o uso contínuo de contraceptivos orais combinados, isto é, sem intervalos livres de pílula, para mulheres em uso dos anticonvulsivantes indutores enzimáticos parece ser uma técnica mais segura do que a utilização de composições com doses mais elevadas de estrogênio. O uso contínuo por 84 dias e depois sete dias sem uso parece ser segura e bem tolerada. Se alguém escolhe a prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres que tomam fármacos anticonvulsivante indutores de enzimas deve aconselhá-los a utilizar contracepção não hormonal nos primeiros três meses. Se for observado sangramento neste período este pode ser um sinal de diminuição da eficácia contraceptiva (REITER,2016).

4.7.2 Uso de anticonvulsivantes em comorbidade com Insuficiência renal e hepática

O uso de fármacos anticonvulsivantes em pacientes com doença renal ou hepática tem se demonstrado comum na prática clínica. Uma vez que o fígado e o rim são os principais órgãos envolvidos na eliminação da maioria das drogas, a sua disfunção pode ter efeitos importantes sobre a disposição de fármacos anticonvulsivantes. A doença renal ou hepática pode prolongar a eliminação do fármaco original ou de um metabolito ativo, pode aumentar a fração livre do fármaco levando a acúmulo e toxicidade clínica. O uso de fármacos antiepilépticos na presença de doença hepática ou renal é complexo e requer grande familiaridade com a farmacocinética destes agentes. É necessário um acompanhamento mais estreito dos doentes e uma monitorização mais frequente das concentrações séricas para otimizar os resultados clínicos (ANDERSON HAKIMIAN, 2014 ; ASCONAPÉ, 2013).

As convulsões ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes com encefalopatia urêmica. Portanto, o uso de anticonvulsivantes em pacientes com doença renal crônica (DRC) é um problema comum na prática neurológica, tanto em ambientes de internação como de ambulatório. Pacientes com insuficiência renal grave necessitam reduzir as doses de alguns anticonvulsivantes eliminados pelos rins e doses extras podem ser administradas depois de cada diálise. Em geral, a redução da dosagem está indicada em pacientes com DRC quando $\geq 30\%$ de um fármaco ou metabolito ativo aparece inalterado na urina (DIAZ et al, 2012).

Em Pacientes com doenças renal crônica um aspecto é a ligação à proteína do fármaco. Um fármaco ligado geralmente não está disponível para exercer um efeito farmacológico, e algumas drogas ligam extensivamente a proteínas plasmáticas. Os doentes renais podem estar num estado hipoalbuminêmico e a ligação total ao fármaco será diminuída, resultando numa maior quantidade de fármaco livre (para uma dada concentração total) disponível para exercer um efeito clínico. As moléculas urêmicas e outros resíduos orgânicos que se acumulam na insuficiência renal têm a capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas e de deslocar os fármacos dos seus locais de ligação. Eles também podem afetar a expressão de muitas atividades da enzima citocromo P450, resultando em um metabolismo do fígado mais lento, meia-vida mais longa droga e um risco aumentado de toxicidade de drogas (AYMANN et al ,2010; CERVELLI; RUSS ,2010).

Os fármacos anticonvulsivantes que são eliminados inalterados pelos rins ou que sofrem um metabolismo mínimo são hidrossolúveis, de baixo peso molecular, de baixo Volume de distribuição e com pouca ligação às proteínas, tal como: levetiracetam, gabapentina, vigabatrina e topiromato, estes, portanto, necessitam de um ajuste nas suas doses diárias e tem alto risco de serem eliminados por hemodiálise, o que leva a necessidade de uma reposição (YACUBIAN *et al*, 2014; ASCONAPÉ, 2013 BANSAL, et al, 2015).

Alguns anticonvulsivantes, no entanto, são pouco afetados pela insuficiência renal como fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina e clobazam os quais, são fármacos com o perfil mais lipofílico, com maior ligação a proteínas plasmática e com baixa eliminação renal (e usualmente não são removidos na hemodiálise). Em relação ao ácido valpróico, existem relatos de necrose tubular aguda após o uso e síndrome de Fanconi. A oxcarbazepina, apesar de necessitar de ajuste de dose na insuficiência renal, não necessita de reposição na diálise. O fenobarbital e a primidona por apresentarem altos riscos de intoxicação devem ter seu uso feito com cautela e a dose pode necessitar ser reduzida, conduta esta recomendada. Sobre o topiromato, as informações são limitadas, mas demonstram necessidade de ajuste de dose e reposição em caso de diálise, no entanto, devido ao seu perfil de metabolismo e os efeitos adversos, incluindo o risco elevado de litíase renal o tornam um medicamento pouco atrativo na insuficiência renal. TABELA 7 e 8 (YACUBIAN *et al*, 2014; ASCONAPÉ, 2013 BANSAL, et al, 2015)

TABELA 7: PERFIL FARMACOCINÉTICO BÁSICO DOS ANTICONVULSIVANTES

ANTICONVULSIVANTE	LIGAÇÃO COM PROTEÍNA PLASMÁTICA	METABOLISMO	EXCREÇÃO URINÁRIA
ÀCIDO VALPRÓICO	0%	Hepático (CYPIA3, 2B7) (CYP 3A4)	1–3%
CARBAMAZEPINA	75%	(CYP 3A4) Possui capacidade de auto indutor	Insignificante (<1%)
OXCARBAZEPINA	40%	Hepático (CYP 3A4)	27%
FENITOÍNA,	90%	CYP 2C9	<5%
FENOBARBITAL	50%	Hepático (CYP2C9)	25%
TOPIRAMATO	15%	Variável - pode depender da coadministração de outros anticonvulsivantes	60–70%
CLOBAZAM	85%	(CYP3A4)	< 1 % (< 10 % do seu metabolito ativo)
ETOSSUXIMIDA	0%	CYP 3A4	20-25 %
GABAPENTINA	0%	Nenhum	80–95%
PRIMIDONA	25%	CYP 450	40-60%
LAMOTRIGINA	50–55%	(Mínimo)	10%
VIGABATRINA	0%	Insignificante	80-95%
LEVETIRACETAM	<10%	<10% Hidrolise extra-hepática	66%

FONTE: ADPATADO DE BANSAL, et al, 2015

TABELA 8: DOSE PARA FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES EM DOENTES ADULTOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL E HEMODIÁLISE

FÁRMACO	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR				SUPLEMENTAÇÃO DA DOSE APÓS 4 HS DE HEMODIÁLISE
	60-89 mL/ min	30-59 mL/min	15-29 mL/ min	< 15 mL/min	
ÁCIDO VALPRÓICO	100 - 4000 mg/dia	Não necessário	Não necessário	Não necessário	Normalmente, não é necessária. Os dialisadores de alto fluxo provavelmente podem remover a droga.
CARBAMAZEPINA	400-2400 mg	Não necessário	Não necessário	Não necessário	Não necessário
OXCARBAZEPINA	300 - 600 mg (2 x)	Não necessário	Reduzir 50%	Reduzir 50 %	Não necessária
FENITOÍNA,	200- 600 mg	Não necessário	Não necessário	Não necessário	Não necessário
FENOBARBITAL	60- 240 mg	Pode ser necessária	Pode ser necessária	Pode ser necessária	Considerar 50%
CLOBAZAM	5-10 mg/dia.	Não necessária	Não necessária	Não necessária	Não necessária
ETOSSUXIMIDA	500 -1500 mg	Não necessária	Pode ser necessário	Pode ser necessário	50% da dose diária

GABAPENTINA	900- 3600 mg/dia 2 ou 3 x dia	400 – 1400 mg/dia (2x/ dia)	200- 700 mg/dai	100 – 300 mg/dia 1x)	100 – 200 % da dose diária
PRIMIDONA	750- 2000 mg	Informações insuficientes, usar com cautela	Informações insuficientes, usar com cautela	Informações insuficientes, usar com cautela	30 % da dose anterior a diálise
LAMOTRIGINA	200- 400 mg	Informações insuficientes, usar com cautela	Informações insuficientes, usar com cautela	Informações insuficientes, usar com cautela	Usualmente não necessária
VIGABATRINA	1000- 3000 mg	Reduzir 25% a dose (TFG > 50 e < 80 mL/min	Reduzir 50%(TFG > 30 e < 50 mL/min	Reduzir 75% (TFG > 10 e < 30 mL/min	-
LEVITERACETAM	500- 1000 mg 2 x/ dia	Reduzir 50%	Reduzir 50%	Reduzir 50%	50% da dose diária
TOPIROMATO	100-200 mg 2 x/dia (< 70 mL/ min usar 50- 100 mg)	50 – 100 Mg / dia	50- 100 Mg (2x)	50- 100 mg (2x)	50 % da dose diária

FONTE : ADPATADO DE ASCONAPÉ, 2013 ; BANSAL, et al, 2015

No caso de disfunção hepática, o metabolismo hepático de alguns anticonvulsivantes é prejudicado, e pode haver hipoalbuminemia associada. No entanto, se o comprometimento hepático for moderado, geralmente não é necessário ajustar a dose. Para agentes com elevada fração de ligação proteica como ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina deve-se preferir a dosagem de medicamento livre quando possível, devido à hipoalbuminemia. Os fármacos mais adequados são aqueles com baixo nível de ligação às proteínas e com metabolismo hepático limitado como : levetiracetam, gabapentina, vigabatrina e topiramato, sendo que para este último as informações são mais limitadas. No entanto, em caso de doença hepática grave , também pode ser necessário ajustar a dose destes medicamentos devido à disfunção renal que é freqüentemente concomitante (YACUBIAN *et al*, 2014; RUIZ-GIMÉNEZ, *et al* 2010).

A fenitoína deve ser utilizada com precaução, devido a sua elevada ligação as proteínas, necessita ser ajustada apenas na insuficiência hepática grave. Já o fenobarbital apresenta alto risco para intoxicação, portanto deve ser monitorado cuidadosamente e evitado quando possível, pois pode desencadear ou agravar encefalopatia hepática. O ácido valpróico, também deve ser evitado na insuficiência hepática uma vez que ocorre a redução de sua metabolização e aumento da meia-vida com riscos elevados de hepatotoxicidade. O uso deste medicamento está relacionado ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica em 20%-25% da população, incluindo crianças (FARINELLE *et al*, 2015 YACUBIAN *et al*, 2014; BANSAL, *et al*, 2015 RUIZ-GIMÉNEZ, *et al* 201)

Há carbamazepina apesar de ter que ser monitorada com certa cautela, não é contraindicada na insuficiência hepática. Em relação a lamotrigina, tem-se que a dose a ser administra precisa ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática e de preferência deve ser evitada, devido a sua capacidade hepatotóxica. Clobazam possui alta ligação a proteínas plasmática e em pacientes com insuficiência hepática severa apresenta precipitação da encefalopatia. Etossuximida ; primidona podem ser utilizados sob estreita vigilância.. O levetiracetam é a alternativa terapêutica mais recomendada na fase aguda de convulsões epiléticas em doentes com doença hepática (YACUBIAN *et al*, 2014; BANSAL, *et al*, 2015 RUIZ-GIMÉNEZ, *et al* 2010).

4.7.3 Uso de anticonvulsivantes em comorbidade com distúrbios psiquiátricos

Distúrbios psiquiátricos são comorbidades frequentes na epilepsia, principalmente psicoses, ansiedade, depressão e TDAH. Estima-se que 32-41% dos pacientes com epilepsia têm distúrbios psiquiátricos e estudos epidemiológicos tem demonstrado que esses transtornos psiquiátricos são mais comuns entre pessoas com epilepsia do que na população em geral. TABELA 9. De fato, há um consenso geral de que a incidência de distúrbios neurocomportamentais são maiores nos pacientes com epilepsia do que na população geral (KANNER, 2013 KAROUNI M et al; 2010).

TABELA 9 PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS PSQUIÁTRICOS EM PORTADORES DE EPILEPSIA E NA POPULAÇÃO EM GERAL

	PORTADORES DE EPILEPSIA (%)	POPULAÇÃO EM GERAL
DEPRESSÃO	11-60	12-15
ANSIEDADE	19-45	2.5-6.5
PSICOSE	2-8	0,5-0,7
TDAH	25-30	2-10

FONTE: PEREZ, 2015

Tradicionalmente, estas condições psiquiátricas foram consideradas como complicações do distúrbio convulsivo, no entanto, e apesar de não esclarecida totalmente, acreditasse existir uma relação bidirecional, ou seja, não são apenas os pacientes com epilepsia que têm maior risco de desenvolver esses transtornos psiquiátricos, mas pacientes com desordens de humor, transtornos de déficit de atenção, etc., têm um risco significativamente maior de desenvolver epilepsia também (PÉREZ, 2015; BRAGATTI *et al.* 2011; HESDORFFER, 2012).

Os mecanismos para uma relação entre epilepsia e distúrbios comportamentais envolvem uma associação de fatores biológicos , psicosociais e farmacológicos e incluem algumas explicações como: predisposição genética , alteração de sensibilidade de receptores, alterações endocrinológicas secundárias (hipometabolismo de glicose de lobo temporal e frontal e alterações de neurotransmissores e substâncias hormonais também podem ser destacados), consequências do tratamento medicamentoso (reações adversas; politerapia), consequências da carga psicossocial da epilepsia (restrições às atividades cotidianas

normais, baixa autoestima, dificuldades educacionais e profissionais, estigmatização e rejeição social), o fato de serem causadas por uma anormalidade cerebral, ou seja possuírem uma neuropatologia em comum.(PÉREZ,2015; BRAGATTI et al 2011; HESDORFFER, 2012).

Na literatura estima-se um risco aumentado de até 2,5 vezes em crianças com diagnóstico de TDAH sofrer uma primeira convulsão epiléptica e um risco aumentado 6 a 7 vezes para adultos com depressão desenvolver convulsões epilépticas, comparando com os indivíduos normais, tendo esse risco aumentou para 17 vezes com epilepsias focais. Também deve ser observado que os pacientes que sofrem de epilepsia estão em maior risco de suicídio, com um risco cinco vezes maior do que na população em geral (BRAGATTI et al 2011; WESTMORE, 2012).

As manifestações e sintomas psiquiátricos na epilepsia também podem muitas vezes ser um aspecto inerente às próprias crises epilépticas. Sintomas psicóticos depressivos e de ansiedade entre outros podem ocorrer durante os eventos perictais, ictais, que caracterizam a epilepsia. Nestas situações, o início abrupto, a transitoriedade e a forma estereotipada das alterações de comportamento auxiliam a diferenciá-las dos transtornos primários e nestes casos, seu tratamento visa primariamente à melhora do controle das crises epilépticas (ARAÚJO FILHO, 2008).

Determinados anticonvulsivantes podem ter um efeito terapêutico para as comorbidades psiquiátricas, enquanto outros podem resultar em sintomas iatrogênicos para os mesmos ou afetar o curso dessas comorbidades, principalmente por meio de mecanismos farmacodinâmicos ou interações farmacocinéticas com medicamentos concomitantes. E por outro lado os medicamentos psicotrópicos podem afetar o curso da epilepsia (KANNER,2016).

Os impactos positivos e negativos dos fármacos antiepiléticos nas comorbidades psiquiátricas podem ser visualizados TABELA 10. A carbamazepina, o ácido valpróico, a lamotrigina e possivelmente a oxcarbazepina podem ter propriedades estabilizadoras do humor e, portanto, são recomendados para o tratamento de pessoas epilépticas com depressão. Lamotrigina, pode induzir ansiedade, irritabilidade e agressividade, logo não é recomendado para uso em pacientes ansiosos. Gabapentina, Clobazam podem ter benefícios ansiolíticos. Fenobarbital, topiramato, Vigabatrina, clobazam e possivelmente Fenitoína podem produzir alterações de humor e, portanto, não são recomendados para uso em pacientes deprimidos. Os sintomas subjacentes de depressão e ansiedade podem ser

exacerbados pelo Levetiracetam, enquanto que os sintomas psicóticos, têm sido relatados com topiromato, levetiracetam e etossuximida (ALGREESHAH et al, 2016; KANNER,2016).

TABELA 10: FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES E SUAS PROPRIEDADES PISCOTRÓPICAS

ANTICONVULSIVANTE	BENEFÍCIOS	SINTOMAS PSQUIÁTRICOS
ÁCIDO VALPRÓICO	Estabilização do humor; anti-psicótico; anti-pânico	Alterações comportamentais em doses elevadas em crianças
CARBAMAZEPINA	Estabilização do humor ; anti-psicótico	Não reportado
OXCARBAZEPINA	Estabilização do humor; anti-psicótico	Não reportado
FENITOÍNA,	Ansiolítico	Depressão ; perturbação do comportamento e / ou TDHA
FENOBARBITAL	Ansiolítico	Depressão; perturbação do comportamento e / ou TDHA
TOPIRAMATO	Nenhum	Depressão; distúrbio comportamental; ansiedade
CLOBAZAM	Ansiolítico	Depressão; perturbação do comportamento e / ou TDAH
ETOSSUXIMIDA	Nenhum	Distúrbio comportamental • sintomas psicóticos
GABAPENTINA	Ansiolítico (fobia social)	Não reportado
LAMOTRIGINA	Estabilizador de humor; antidepressivo	Ansiogênico; distúrbio comportamental em pacientes cognitivamente prejudicados
VIGABATRINA	Nenhum	Depressão ; perturbação do comportamento e / ou TDAH; psicose;
LEVITERACETAM	Nenhum	Depressão; ansiedade; perturbação comportamental

FONTE. ALGREESHAH et al, 2016; LOUTFI; CARVALHO,2010

Alguns princípios se aplicam à prescrição de medicamentos psicotrópicos para pacientes com epilepsia: Iniciar drogas em doses baixas. Titular doses lentamente para cima e evitar doses tóxicas. Antecipar as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com os anticonvulsivantes e ajustar as doses para minimizar o impacto destas interações esperadas. Evitar os medicamentos antipsicóticos e antidepressivos que são conhecidos por agravar as convulsões (HOLZER; BEAR 2017; KERR *et al*, 2011).

Os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSNs) e os Antidepressivos tricíclicos (ATCs) no geral não possuem altas propriedades convulsivantes em doses normais. Estas propriedades convulsivantes, no entanto, aparecem para maioria destes fármacos quando associadas em altas concentrações séricas causadas por overdoses ou pela diminuição do seu metabolismo, o que nos leva a ter uma maior preocupação em relação a interações medicamentosas que podem existir com os anticonvulsivantes e outros fármacos. Quatro antidepressivos têm relações mais diretas em provocar convulsões em doses terapêuticas e não devem ser utilizados em pessoas com epilepsia: clomipramina, maprotilina, amoxapina e bupropiona. (KANNER, 2013b; SCHMIDT; SCHACHTER, 2014).

ISRSs e os ISRSNs são considerados a terapêutica de primeira linha para a depressão em pessoas com epilepsia uma vez que são pouco susceptíveis de desencadear os efeitos pró-convulsivos. Entre os ISRS, sertralina e citalopram, são os preferidos pois têm menos interações farmacocinéticas com os antiepilépticos. O Uso de citalopram como um suplemento aos a pacientes epiléticos demonstrou reduzir a frequência de convulsões em pacientes não deprimidos com epilepsia mal controlada (KANNER, 2013b; KWON; 2014; SCHMIDT; SCHACHTER, 2014).

Venlafaxine é um ISRSN que pode ser outra opção eficaz para o tratamento da depressão em pessoas com epilepsia quando os ISRS não são eficazes. A preparação de libertação prolongada de venlafaxina, por exemplo, pode ser prescrita uma vez por dia; esta preparação é, portanto, útil para pessoas com epilepsia que têm dificuldade em seguir esquemas de medicamentos complexos (KWON; 2014).

Nos fármacos ansiolíticos, há poucos relatos de convulsões em relação ao tratamento com diferentes benzodiazepínicos. O efeito farmacológico destes fármacos é mediado principalmente pela modulação do receptor do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do cérebro. O fato de ter havido alguns relatos de

convulsões com benzodiazepínicos pode estar relacionado com a retirada do fármaco ou o uso dos fármacos no tratamento da epilepsia (KUMLIEN; LUNDBERG, 2010)

Já em relação aos antipsicóticos de uma maneira geral a relação com um aumento de crises epiléticas é mais direta, seja com os fármacos de primeira geração (típicos) seja com os de segunda geração (atípicos) (LERTXUNDI, 2013; KUMLIEN; LUNDBERG, 2010).

Os antipsicóticos atípicos tem apresentado um risco epileptogêncio maior do que os antipsicóticos de primeira geração (típicos) A clozapina um antipsicótico de segunda geração tem demonstrado está associada a um maior risco dose-dependente de provocar crises convulsivas se comparado a outros antipsicóticos sejam eles típicos ou atípicos e este fármaco deve ser evitado. Além da clozapina a olanzapina e quetiapina, ambos quimicamente relacionados à clozapina, também apresentam um risco aumentado de crises convulsivas, e, portanto, devem ter seu uso feito com cautela, tendo cuidado com interações que possam aumentar seus níveis plasmáticos. A risperidona outro fármaco da classe dos atípicos por sua vez está associada um risco mais baixo de crises entre os fármacos atípicos (LERTXUNDI, 2013; KUMLIEN; LUNDBERG, 2010).

Entre os antipsicóticos de primeira geração, o Chlorprothixene e a clorpromazina parece estar associada a um maior risco de provocar convulsões epiléticas e devem ser evitados. Outros neurolépticos típicos demostram ter um potencial relativamente baixo para eventos adversos convulsivos. flufenazina, haloperidol, molindona, pimozida e trifluoperazina parecem ser os antipsicóticos menos prováveis para induzir convulsões (LERTXUNDI, 2013;; KUMLIEN; LUNDBERG, 2010; MUENCH; HAMER, 2010).

Os anticonvulsivantes indutores enzimáticos principalmente fenobarbital, carbamazepina e fenitoína, podem diminuir os níveis plasmáticos de outros fármacos psicotrópicos, incluindo ATCs (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, doxepina entre outros). Antipsicóticos típicos clorpromazina, flufenazina e haloperidol e atípicos clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol, onde o decréscimo para estes fármacos é acima de 50% (com exceção de fenitoína que inibe a depuração de risperidona e aumenta seus níveis) dificultando o controle dos sintomas psiquiátricos (RUIZ-GIMÈNEZ et al, 2010; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK, 2010; PERUCA; 2006).

O ácido valpróico, inibidor enzimático diminuiu a depuração de certos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e antipsicóticos (clozapina). A interação entre ácido valpróico e amitriptilina ou nortriptilina pode causar um aumento de até 60% nos níveis plasmáticos dessas drogas, causando intoxicação. Outros anticonvulsivantes, são geralmente menos dependentes do sistema de isoenzima do citocromo P450 para a sua eliminação, é provável que tenham menos oportunidades de interações farmacocinéticas com fármacos psicotrópicos e outros medicamentos concomitantes (RUIZ-GIMÈNEZ et al, 2010; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK,2010; PERUCA; 2006).

Por outro lado, fármacos psicotrópicos podem inibir a depuração de alguns anticonvulsivantes em particular fenitoína, carbamazepina e fenobarbital. ATCs podem inibir o metabolismo dos anticonvulsivantes causando sintomas de toxicidade. O mesmo ocorre com alguns (ISRSs) como fluoxetina que pode aumentar, numa extensão clinicamente relevante, a concentração sérica de fenitoína. A sertralina pode aumentar a concentração de lamotrigina, o que pode levar a uma redução da dose de lamotrigina (RUIZ-GIMÈNEZ et al, 2010; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK,2010; PERUCA; 2006).

Outros antidepressivos, tais como, citalopram, escitalopram, e venlafaxina não têm um efeito significativo no metabolismo de anticonvulsivantes. No entanto, os ISRS podem causar hiponatremia e, portanto, devem ser usados com cautela quando combinados com carbamazepina ou oxcarbazepina. Os fármacos antipsicóticos interferem com o metabolismo hepático dos anticonvulsivantes a um grau variável, alguns dos antipsicóticos de primeira geração (haloperidol) e de segunda geração (risperidona),podem inibir a depuração de fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, aumentando seus níveis séricos, o que pode exacerbar os efeitos adversos desses fármacos (RUIZ-GIMÈNEZ et al, 2010; JOHANNESSEN, JOHANNESSEN LANDMARK,,2010; PERUCA; 2006).

4.7.4 Uso de anticonvulsivantes em comorbidades com doenças cardiovasculares

A associação entre epilepsia e morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares não está claramente definida, mas observa-se de uma forma geral de que o uso a longo prazo em monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ácido valpróico, está associada a marcadores de risco cardiovascular aumentados, aumento da camada intima da carótida, perfil lipídico anormal, homocisteína aumentada e metabolismo diminuído de folato, níveis elevados de proteína C reativa, e de ácido úrico, aumento de peso, e resistência à insulina, esta última relacionada com ácido valpróico (KATSIKI, 2014; TAN *et al*, 2009 VYA *et al.*, 2015 LOPINTO-KHOURY, MINTZER, 2010.).

A substituição de carbamazepina ou fenitoína por fármacos como Levetiracetam, lamotrigina e topiramato foi associada a melhorias nos marcadores sorológicos de risco vascular (por exemplo, colesterol total, triglicerídeos, proteína C reativa). A Lamotrigina em monoterapia também não demonstrou aumento nos marcadores. No entanto, nenhum estudo ligou claramente qualquer medicamento específico a um risco maior ou menor de eventos vasculares e o estabelecimento que fármacos não indutores enzimáticos apresentam melhores resultados carece de mais evidências clínicas. (KATSIKI, 2014; CHUANG *et al*, 2012; MINTZER *et al.*, 2009; MINTZER *et al*, 2012.).

Em pacientes com problemas cardiovasculares, os indutores enzimáticos tais como o fenobarbital, e carbamazepina podem reduzir os efeitos anticoagulantes orais por aumentar o seu metabolismo, possivelmente através de uma indução de CYP2C9 responsável pelo metabolismo da varfarina e levando a necessidade de aumento na dose deste fármaco. Por sua vez, fenitoína pode tanto aumentar como diminuir a concentração da varfarina e por isso deve ser evitada a associação pela dificuldade no ajuste de dose (ZACCARA. PERUCCA, 2014).

Durante a politerapia, deve-se ter cuidado para manter concentrações plasmáticas adequadas de varfarina, uma vez que alterações significativas na concentração plasmática podem colocar a vida em risco, pois a varfarina possui janela terapêutica estreita; isto é conseguido verificando a função de coagulação do

paciente. Os efeitos da interrupção de um anticonvulsivante indutor enzimático ou troca por um não indutor administrado concomitantemente também devem ser considerados porque a perda de indução enzimática pode levar a hemorragia devido a elevadas concentrações plasmáticas de varfarina. Dos mais recentes anticonvulsivantes, oxcarbazepina a 900 mg dia não demonstrou afetar o efeito anticoagulante da varfarina, foram também observados que o levetiracetam a 2000 mg dia não interfere no efeito anticoagulante (ZACCARA. PERUCCA, 2014)

O Ácido acetilsalicílico tem interações importantes com medicamentos anticonvulsivantes. De salientar que os salicilados podem aumentar o efeito adverso do topiramato, resultando num aumento da acidose metabólica uma vez que, ambos são inibidores da anidrase carbônica e por isso seu uso deve ser evitado, além disso, também pode ter efeitos sobre outros medicamentos anticonvulsivantes. Em particular, o nível sérico de ácido valpróico pode ser aumentado resultando em sintomas clínicos de toxicidade (MORGAN; CAVAZOS, 2014)

Pacientes que fazem uso de fenitoína em politerapia com a digoxina, podem ter as concentrações de digoxina reduzidas com efeito desfavorável no tratamento da insuficiência cardíaca uma vez que, este fármaco também apresenta uma janela terapêutica estreita a dose de digoxina pode até ser aumentada em cerca de 20% a 40%, da mesma forma tem se demonstrado que a Fenitoína diminui significativamente as concentrações de atorvastatina (em torno de 50 %), mas não sofre influência de lamotrigina e provavelmente essa interação ocorra com outros indutores enzimáticos. O nifedipino tem sua concentração diminuída em aproximadamente 70% em uso juntamente com anticonvulsivantes indutores do CYP3A4 e, portanto, um tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado (BULLMAN et al, 2011; PERUCA, 2006; JOHANNESSEN; JOHANNESSEN LANDMARK, 2010).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com epilepsia e outras situações fisiopatológicas apresentam um maior risco associado. Logo, um tratamento anticonvulsivante adequado nestas situações vai muito além de controlar as crises convulsivas, sendo importante também avaliar cada situação individualmente uma vez que, estas são um fator importante que devem ser levados em consideração para o manejo e seleção dos fármacos que apresentam o melhor perfil de segurança e eficácia. Portanto é necessário sempre buscar informações disponíveis que apoiam a utilização de certos fármacos em detrimento de outros e também outros medicamentos associados neste contexto, buscando sempre minimizar os riscos inerentes a terapia, otimizando assim, o tratamento e evitando agravar uma ou outra situação clínica envolvida.

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas quanto a possíveis efeitos teratogênicos dos fármacos anticonvulsivantes e devem considerar tomar ácido fólico suplementar em doses maiores para limitar o risco em caso de gravidez. O ácido valpróico principalmente deve ser evitado durante a gravidez. Os riscos relacionados aos novos anticonvulsivantes demonstram ser menores mais são necessárias mais informações sobre seu uso em monoterapia e é importante levar em consideração a monitorização dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes durante a gravidez, visto que os mesmos podem ter sua concentração afetada que podem aumentar os riscos de crises convulsivas.

Quando possível para mulheres em idade fértil deve ser encorajado o uso do DIU o qual não sofre influência dos anticonvulsivantes.

Uma vez que os fármacos anticonvulsivantes são biotransformados pelo fígado ou excretados pelos rins, a doença renal e hepática afeta tanto a escolha do fármaco anticonvulsivante como o regime de prescrição e desta forma é sempre importante considerar ajuste de dose dos anticonvulsivantes.

Pacientes com epilepsia têm uma incidência maior do que o esperado de problemas relacionados a depressão, ansiedade e psicoses. Onde é importante avaliar a influência dos medicamentos sobre as patologias envolvidas e as interações medicamentosas. Sendo que no geral, os antidepressivos, demonstram um baixo risco associado a provocar convulsões enquanto alguns antipsicóticos, principalmente os atípicos e entre esses a clozapina, demonstram maior risco de causar convulsões.

Em pacientes com doenças cardiovasculares é preferível o uso de anticonvulsivantes não indutores enzimáticos, uma vez que, tem se associado a menores riscos cardiovasculares, principalmente lamotrigina e levetiracetam principalmente. Também é importante observar as interações medicamentosas que possam diminuir a eficácia da terapia cardiovascular ou anticonvulsivante.

REFERÊNCIAS

AGUILAR, Sofia; ALVES, M J; SERRANO, F. Gravidez e epilepsia. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 10, n. 2, p. 120-129, 2016.

ALGREESHAN et al. Psychiatric Disorders Associated With Epilepsy. **Neurology**, 2016. Disponível em :< <http://emedicine.medscape.com/article/1186336-overview>>: Acesso em : 22 abril 2017

ANDERSON, G D.; HAKIMIAN, S Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. **Clinical pharmacokinetics**, v. 53, n. 1, p. 29-49, 2014.

ARAÚJO FILHO, G M *et al.* Transtornos psiquiátricos na epilepsia: uma proposta de classificação elaborada pela comissão de neuropsiquiatria da ILAE. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, 2008.

ASCONAPÉ, J. J. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. **Handbook of clinical neurology**, v. 119, p. 417-432, 2013.

AYMANN C, K. *et al.* Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** V.5,p 314–327 , 2010.

BADAWY, R. A. B.; HARVEY, A. S.; MACDONELL, R. A. L. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy –Part 1. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, p. 355-365, 2009

BANERJEE P.N; FILIPPI D; ALLEN H. W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. **Epilepsy Res.**; n85. v1. p31-45, 2009.

BATTINO, D; TOMSON, T. Management of epilepsy during pregnancy. **Drugs**, v. 67, n. 18, p. 2727-2746, 2007.

BEGHI et al: Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. **Epilepsia**, 2010.

BLUME W.T, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia**; v. 42. N.9 p.1212-8, 2001

BONI, Victor Hugo Fros et al. O PERFIL DA EPILEPSIA NO BRASIL. In: **Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha**. 2014. p. 822-825.

BRAGATTI, J. A. et al. Psychiatric comorbidities of epilepsy: A review. **J Neurol Neurophysiol S**, v. 2, p. 10-20, 2011.

BRASIL(b). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas** : volume 3, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2013). Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1319_25_11_2013.html>.

Acesso em: 28 abril de 2017

BRIGGS SW, GALANOPOULOU A.S: "Altered GABA signaling in early life epilepsies" **Neural Plasticity** 2011: 527605, 2011.

BULLMAN, J et al. Effects of lamotrigine and phenytoin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. **Epilepsia**, v. 52, n. 7, p. 1351-1358, 2011.

BRUNO-NETO, R.. Epilepsia: histórico, mitos e tabus. 2010. Disponível em: <[Http://rafaelbruno-neurocienciaeconsciencia.blogspot.com.br](http://rafaelbruno-neurocienciaeconsciencia.blogspot.com.br)>. Acesso em 05 abril. 2017.

BRUNTON, L.L. GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2012

CAMPBELL *et al.* Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** v.85 n.9 p.1029-1034., 2014

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC *et al.* Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 62, n. 43, p. 849, 2013.

CERVELLI MJ, RUSS GR. Principles of drug therapy, dosing, and prescribing in chronic kidney disease and renal replacement therapy. In: **Comprehensive Clinical Nephrology**. Floege, J, Johnson RJ, Feehally J (Eds). Elsevier Saunders, MO, USA, p.871–893 ,2010.

CHANG, H. *et al.* Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: a population-based retrospective cohort study. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. 59, 2013.

CHUANG, Yao-Chung *et al.* Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. **Epilepsia**, v. 53, n. 1, p. 120-128, 2012.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY(ILAE). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v.22, p.489-501, 1981.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, v.30 p.389-99, 1989.

DA COSTA, Vítor António Leal Dias. **A Epilepsia. Contextualização Histórica**. Trabalho apresentado para obtenção do título de mestre em medicina pela Faculdade de Medicina do Porto- FMUP, 2014

DE BANSAL A D *et al.* Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. In: **Seminars in dialysis**. p. 404-412. 2015

DIAZ, A; DELIZ, B; BENBADIS, S. R. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 12, n. 1, p. 99-105, 2012.

EADIE MJ. Treating epilepsy in pregnant women. **Expert Opin Pharmacother**. V.15.n.6. p:841-850, 2014

FARINELLI, E et al. Valproic acid and nonalcoholic fatty liver disease: A possible association?. **World journal of hepatology**, v. 7, n. 9, p. 1251, 2015.

FERNANDES, M A. et al. Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. **COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO**, p. 9, 2012.

FERNANDES, M. J. S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estudos Avançados**, v. 27, n. 77, p. 85-98, 2013.

FERREIRA, I.L.M; SILVA, T.P.T. Mortalidade por epilepsia no Brasil, 1980-2003, **Ciência & Saúde Coletiva**, 14(1):89-94, 2009

FISHER R.S. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**. v 55 n. 4, p. 475–482, A 2014.

FISHER R.S. ET al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).**Epilepsia**; v.46. p.470–472. 2005

FISHER R.S, et al/Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**. 2017

GARCÍA, S. et al. Estado epiléptico (status epilepticus): urgencia neurológica. **Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int**, v. 27, n. 1, p. 43-52, 2013.

GOMES, M da M. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 3, p. 161-167, 2006.

GUILHOTO. L. M. Revisão Terminológica e Conceitual para Organização de Crises e Epilepsias: Relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos Paradigmas?. **J Epilepsy**, n.17.v.3. p. 100-105, 2011.

HAUSER, S;; JOSEPHSON, S.. Neurologia Clínica de Harrison-3. **McGraw Hill** Brasil, 2015.

HERNÁNDEZ-DÍAZ S, SMITH CR, SHEN A, MITTENDORF R, HAUSER WA, YERBY M, HOLMES LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. **Neurology**. V.78. n.21. p1692-1699, 2012;

HESDORFFER, D. C. *et al.* Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. Ann. **Neurol**. V.72 p.184–191, 2012.

HIRAMA, S. C. *et al.* Tratamento de Gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 14, n. 4, p. 184-92, 2008.

HOLZER J C BEAR D M. Treatment of Psychiatric Complications. **Epilepsyfoundation** (2017). Disponível em: <<http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/psychiatric-and-behavioral-aspects/treatment>>. Acesso em : 28 abril 2017

HOUINATO, D.; YEMADJE, L. P.; GLITHO, G.*et al.* Epidemiology of epilepsy in rural Benin: Prevalence, incidence, mortality, and follow-up. **Epilepsi**, v.54, n.4, p.757-763, 2013

JOHANNESSEN, S; JOHANNESSEN LANDMARK C, Cecilie. Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications. **Current neuropharmacology**, v. 8, n. 3, p. 254-267, 2010.

JOHNSTON, C A.; CRAWFORD, P M. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. **Current treatment options in neurology**, v. 16, n. 5, p. 1-9, 2014.

JUNIOR, A. de F. S. et al. ANÁLISE DE INFORMAÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS EM BULAS DE MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES UTILIZADOS NA GRAVIDEZ. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 2, p. 127-133, 2014.

KANNER, A M. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 2, p. 106-116, 2016.

KANNER, Andres M. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders?. **Current opinion in neurology**, v. 26, n. 2, p. 208-213, 2013.

KANNER (b), A M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. **Epilepsia**, v. 54, n. s1, p. 3-12, 2013.

KAROUNI M, , et al. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. **Eur J Clin Pharmacol** v.66: p.1151–1160, 2010

KATSIKI, N; MIKHAILIDIS, Di P.; NAIR, D R. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. **Seizure**, v. 23, n. 9, p. 677-684, 2014.

KEDE, J.; MÜLLER, V. T.; MOTA G.M.. Atenção Primária à Saúde e Epilepsia: Revisão de Literatura. **J Epilepsy** v.14 n.4.p. 177-183, , 2008,

KERR *et al.* International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. **Epilepsia** ; v.52 . p. 2133–2138, 2011

KUMLIEN, E; LUNDBERG, P O. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. **Seizure**, v. 19, n. 2, p. 69-73, 2010.

KWAN P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. **N Engl J Med.** 2000;342(5):314-9

KWON, Oh-Young; PARK, Sung-Pa. Depression and anxiety in people with epilepsy. **Journal of Clinical Neurology**, v. 10, n. 3, p. 175-188, 2014.

LERTXUNDI, U et al. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals?. **Seizure**, v. 22, n. 2, p. 141-143, 2013.

LINO, T. A. L. R. O Défice da Atenção na Epilepsia .(2006).Disponível : <em: www.psicologia.pt>. Acesso em 05 abril 2017.

LORENZATO, Roberta Zago et al. Epilepsia e gravidez: evolução e repercussões. **RBGO**, v. 24, n. 8, p. 521-6, 2002.

LOUTFI, Karina Soares; CARVALHO, Alysson Massote. Possible interfaces between attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 2, p. 146-155, 2010.

LOPINTO-KHOURY, C.; MINTZER, S.. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. **Current treatment options in neurology**, v. 12, n. 4, p. 300-308, 2010.

MARCHETTI, R L; KURCGANT, D. Diagnóstico e tratamento de epilepsia e crises pseudoepilépticas psicogênicas associadas. Relato de caso. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v. 59, n. 2-B, p. 461-5, 2001

MEER, Douwe H. et al. Lactation studies of anticonvulsants: a quality review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 79, n. 4, p. 558-565, 2015.

MINTZER, S et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. **Annals of neurology**, v. 65, n. 4, p. 448-456, 2009.

MINTZER, S. et al. Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to topiramate: effects on lipids and C-reactive protein. **Epilepsy research**, v. 98, n. 1, p. 88-93, 2012.

MOREIRA, R. G. M. Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento. **Mental**, Barbacena, ano II, n.3, p.107-22, 2004.

MORGAN L; CAVAZOS J. E. Treatment of Seizures in Patients with Significant Drug Interactions and Co-Morbidities. **Practical neurology**, 2014. Disponível em: <<http://practicalneurology.com/2014/08/treatment-of-seizures-in-patients-with-significant-drug-interactions-and-co-morbidities/>>. Acesso em 18 maio 2017.

MUENCH, J. & HAMER, A. M. Adverse effects of antipsychotic medications. **Am. Fam. Physician** v. 81. P. 617–622 , 2010

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE): **Epilepsies: diagnosis and management** Clinical guideline [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/ftn.footnote_23>. Acesso : 15 abril 2017

NGUGI, A K. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 883-890, 2010.

NORONHA, A. L. A.; BORGES, M. A.; MARQUES, L. H. N. et al. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. **Epilepsia**, v. 48, n. 5, p. 880-885, 2007

D O'BRIEN, M; GUILLEBAUD, J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v. 36, n. 4, p. 239-242, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Epilepsy**. Fact sheet N° 999, 2012 Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>>. Acesso: 28 abril. 2017

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (OMS). **Epilepsia**. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>>. Acesso: 16 maio 2017

PARDAL-FERNÁNDEZ JM, Carrascosa-Romero MC, Rodríguez-Vázquez M, Marco-Giner J, Martínez-Gutiérrez A. Embryopathy due to valproic acid with severe malformations in the central nervous system. **Rev Neurol**. 2006; 42: 336-40. Nível de evidência científica: C.

PATEL, S I.; PENNELL, P B. Management of epilepsy during pregnancy: an update. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 9, n. 2, p. 118-129, 2016.

PÉREZ, E. B.. Epilepsia e condições psiquiátricas relacionadas. **Epilepsia**, v. 1, n. 2, p. 1, 2015.

PINTO, GC Doenças do cérebro: hiperatividade e epilepsia. São Paulo: Dueto, **Mente e cérebro** v. 3 p. 7-37, 2010.

REIMERS, A. New antiepileptic drugs and women. **Seizure**, v. 23, n. 8, p. 585-591, 2014.

REIMERS, A; BRODTKORB, E; SABERS, A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. **Seizure**, v. 28, p. 66-70, 2015.

REIMERS, A; BRODTKORB, E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 12, n. 6, p. 707, 2012.

REITER, L.; NAKKEN, K. O. Contraception for women taking antiepileptic drugs. **Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke**, v. 136, n. 1, p. 32-34, 2016.

RUIZ-GIMÉNEZ, J. et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. **Seizure**, v. 19, n. 7, p. 375-382, 2010.

SANDERSON, J.L; DELL' ACQUA, M.L. AKAP signaling complexes in regulation of excitatory synaptic plasticity. **Neuroscientist**, v.17, n.3, p.321-36,2011

SCHMIDT, D; SCHACHTER, S. C. Drug treatment of epilepsy in adults. **Bmj**, v. 348, n. 254, p. 130-136, 2014.

SEIDENBERG, M; PULSIPHER, D T.; HERMANN, B. Association of epilepsy and comorbid conditions. **Future neurology**, v. 4, n. 5, p. 663-668, 2009.

SILVA LR. Farmacologia pediátrica. In: Silva P. Farmacologia. 8.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan** p.1164-1179, 2010.

SILVA, A V da; CABRAL, F R. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 14, p. 39-45, 2008.

SILVA, C. R. Á.; CARDOSO, I. S. Z. O.; MACHADO, N. R. Considerações sobre epilepsia. **Boletim Científico de Pediatria**. v. 2, n. 3, 2013

TAN, T-Y et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. **Epilepsia**, v. 50, n. 6, p. 1579-1586, 2009.

TAVARES, Diana. Levantamento Epidemiológico das Epilepsias/Síndromes epilépticos-Que realidade em Portugal?. Trabalho realizado para obtenção do Título Especialista em Neurofisiologia, Porto, 2012.

TERRA, V. C. Epilepsia: Como Diagnosticar e Tratar. **RBM** v 70 n 12 p.: 57-63, 2013

THURMAN D.J, et al. ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**. 52 Suppl v.7 n.2. p26, 2011.

TOMSON T *et al*; for the EURAP Study Group. Dose-Dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry. *Lancet Neurol* n.10 v.7. p.609-617, 2011

TOMSON T, B, ET AL; for the EURAP Study Group. Dose-Dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609-617.

TOMSON, T; LANDMARK, C J; BATTINO, D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. **Epilepsia**, v. 54, n. 3, p. 405-414, 2013.

URBANETZ, A. A. et al. Epilepsia e gravidez. **Femina**, v. 36, n. 1, 2008.

VALENTE. K. **Epilepsia**. Laboratório de Neurociências - LIM-27 IPq - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (2009-2015). Disponível em:<<http://www.neurociencias.org.br/pt/548/epilepsia/>. Acesso em: 05 abril. 2017.

VERROTTI, A; MAZZOCCHETTI, C. Epilepsy: Beyond seizures [mdash] the importance of comorbidities in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 10, p. 559-560, 2016.

VYAS, M V. et al. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. **Epilepsy research**, v. 113, p. 44-67, 2015.

WESTMORE I . **Psychiatric Disorders and Epilepsy** Psychiatry 2012. Disponível em: ><https://www.medicalchronicle.co.za/psychiatric-disorders-epilepsy/><. Acesso: 24 abril 2017

WESTON, J. et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. **The Cochrane Library**, 2016.

WOLF, P. Sociocultural History of Epilepsy. C.P. Panayiotopoulos (ed.), **Atlas of Epilepsies**, cap7,p. 35-43, 2010

WORCESTERSHIRE HEALTH AND CARE NHS TRUST. Guideline for the management of women with epilepsy in pregnancy. 2014

YACUBIAN E.M.T; CONTRERAS-CAICEDO G. / RÍOS-POHL L . Tratamento medicamentoso das epilepsias: **Leitura Médica Ltda.**, São Paulo 2014.

YACUBIAN, E. M. T. Proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas. Correlação videoeletroencefalográfica. **Rev. Neurociências**, n.10. v.2. p. 49-65, 2002

ZACCARA, G; PERUCCA, E.. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. **Epileptic Disorders**, v. 16, n. 4, p. 409-431, 2014.
ZOPPI, M et al. percepção do estigma e transtornos psiquiátricos em pacientes com diagnóstico de epilepsia. 2016.

ZUBERI, Sr M.; SYMONDS, J D. Atualização sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsias da infância. **J Pediatr**, p. S67-S77, 2015.